



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

Disposición

Número: DI-2017-10300-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-013789-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013789-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto ALPLAX XR / ALPRAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA, ALPRAZOLAM 0,50 mg – 1 mg y 2 mg, autorizado por el Certificado N° 34.248.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado 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-2017-19868316-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2017-19868456-APN-DERM#ANMAT, para la Especialidad Medicinal denominada ALPLAX XR / ALPRAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN

SOSTENIDA, ALPRAZOLAM 0,50 mg – 1 mg y 2 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.248 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente N° 1-0047-0000-013789-16-1

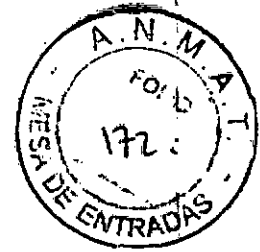
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.10.02 12:16:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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
30715117584
Date: 2017.10.02 12:16:50 -0300

PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DE ENVASE

ORIGINAL



ALPLAX® XR 0,5 - 1 - 2
ALPRAZOLAM 0,5 - 1 - 2 mg
Comprimidos de liberación sostenida

Venta bajo receta archivada. PSI Lista IV

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación sostenida de **ALPLAX® XR 0,5** contiene:

| | |
|----------------------------------|------------|
| Alprazolam..... | 0.5 mg |
| Lactosa..... | 99.1236 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 127.337 mg |
| Estearato de magnesio..... | 3 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 12 mg |
| Azul brillante | 0.0064 mg |
| Indigotina | 0.033 mg |

Cada comprimido de liberación sostenida de **ALPLAX® XR 1** contiene:

| | |
|----------------------------------|------------|
| Alprazolam..... | 1 mg |
| Lactosa..... | 101.719 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 124.2 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 12 mg |
| Estearato de magnesio..... | 3 mg |
| Rojo Punzó..... | 0.081mg |

Cada comprimido de liberación sostenida de **ALPLAX® XR 2** contiene:


| | |
|----------------------------------|-----------|
| Alprazolam..... | 2 mg |
| Lactosa..... | 123.3 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 101.71 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 12 mg |
| Estearato de magnesio..... | 3 mg |


ACCION TERAPEUTICA

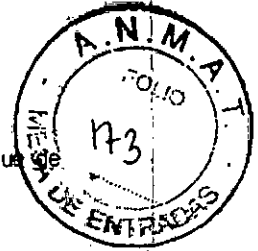
Ansiofítico. Código ATC: N05BA12

INDICACIONES

ALPLAX® XR está indicado en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
DNI 13.653.713


GADOR S.A.
Néstor O. Manó
FARMACÉUTICO - Biotecnólogo
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



Asimismo, ALPLAX® XR está indicado para el tratamiento del Trastorno de angustia (Ataque de pánico), con o sin agorafobia (DSM-IV).

ACCIÓN 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.

FARMACOCINETICA

La absorción del alprazolam de liberación controlada se realiza durante un período de tiempo más prolongado que en la formulación convencional. Ello permite concentraciones plasmáticas más estables, evitando las fluctuaciones en las curvas de concentración en sangre y la reducción en el número de tomas diarias.

En algunos estudios se ha demostrado que la distribución, el metabolismo, la eliminación y la acumulación del principio activo se comportan de modo similar entre las formulaciones de liberación controlada y la convencional. La vida media de eliminación plasmática de la fórmula XR es alrededor de 13 horas en los adultos sanos y es más prolongada en los ancianos.


La eliminación del alprazolam se realiza por biotransformación hepática principalmente, mediante oxidación mediada por la isoenzima microsomal CYP3A4.


Sus dos principales metabolitos son el alfa-hidroxi-alprazolam, que tiene la mitad de la actividad del alprazolam, y una benzofenona inactiva. Durante dosis repetidas, la acumulación de alprazolam y sus metabolitos es mínima. La concentración plasmática estable se alcanza a los pocos días de comenzado el tratamiento. Al finalizar el mismo, las concentraciones son subclínicas a las 24 horas y desaparecen del plasma en 4 ó menos días.

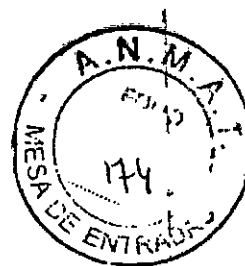
El alprazolam y sus metabolitos se excretan principalmente con la orina.

In vitro, el alprazolam se une en un 80% a proteínas séricas humanas (principalmente albúmina).

El alcohol, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal modifican la farmacocinética de alprazolam. También se observaron cambios en pacientes seniles, obesos, alcohólicos con enfermedad hepática en quienes se ha observado un alargamiento de la vida media promedio


GUSTOR S.A.
Gustavo H. Ostur:
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GUSTOR S.A.
Dr. NÉSTOR ROMÁN
FARMACEUTICO - BIQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.889 - L. 2246



de alprazolam.

La farmacocinética del alprazolam en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

No existen diferencias cinéticas del alprazolam según el género.

En los pacientes fumadores, la concentración de alprazolam puede reducirse hasta en un 50%, comparado con los no fumadores.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis de ALPLAX® XR se ajusta a la sintomatología del paciente y a la respuesta obtenida.

Para conservar sus distintivas características farmacocinéticas, los comprimidos de ALPLAX® XR deben administrarse enteros, sin dividir, triturar, masticar o disolver. Los comprimidos pueden administrarse una vez al día, preferentemente por la mañana.

Tratamiento de Trastorno de ansiedad generalizada

La dosis usual inicial de ALPLAX® XR es de 0,5 a 1 mg/día, dosis que puede ser aumentada hasta alcanzar el efecto terapéutico deseado, incrementando 0,5 mg/día, cada 3 ó 4 días.

La dosis máxima diaria para el tratamiento de la ansiedad generalizada es de 4 mg, administrados en 1 ó 2 tomas.

Tratamiento del Trastorno de angustia (Ataque de pánico) con o sin agorafobia

Comenzar el tratamiento con dosis de 0,5 ó 1 mg antes de acostarse, o si se prefiere administrando 0,5 mg dos veces por día, pudiendo incrementarse la toma diaria a razón de 1 mg/día cada 3 ó 4 días. La dosis media habitual es de 5 a 6 mg/día, ocasionalmente algunos pacientes necesitan dosis mayores a 6 mg/día (hasta 10 mg/día), en dichos casos la dosis debería ser aumentada lentamente para evitar eventos adversos.

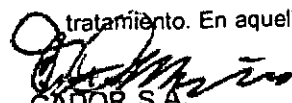
Dosificación en poblaciones especiales


En los ancianos y pacientes con enfermedades debilitantes, insuficiencia hepática, renal o respiratoria debe iniciarse el tratamiento con 0,5 mg/día, aumentando gradualmente la dosis según la respuesta individual y la tolerabilidad.

En pacientes con insuficiencia hepática grave el tratamiento con alprazolam, al igual que con el resto de benzodiazepinas, está contraindicado debido al riesgo asociado de encefalopatías.

Duración del tratamiento

La duración global del tratamiento, debe ser la más corta posible pero para la mayoría de los pacientes no debe exceder de 8 a 12 semanas incluyendo el periodo de discontinuación del tratamiento. En aquellos casos en que sea necesario prolongar el tratamiento, se hará durante


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostua
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2017-19868316-ASN-DEMA#ANMAT
DR. NESTOR O. MANO
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.889 2340
página 3 de 13



periodos limitados, realizándose reevaluaciones precisas y repetidas del estado del paciente.
Se debe informar al paciente al comienzo del tratamiento que éste es de duración limitada.

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.

Pasaje de ALPLAX® a ALPLAX® XR

Los pacientes que actualmente están siendo tratados con dosis diarias divididas de ALPLAX® (por ejemplo 3 ó 4 veces al día), pueden pasar a ALPLAX® XR a la misma dosis diaria total, administrada una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al alprazolam u otras benzodiazepinas, o a cualquiera de los componentes de la formulación. Tratamiento concomitante con itraconazol y ketoconazol. Miastenia gravis. Insuficiencia respiratoria grave. Síndrome de apnea del sueño. Insuficiencia hepática grave.

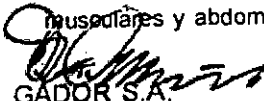
ADVERTENCIAS

Dependencia psicológica y física

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis (mayores a 4 mg/día) y duración de tratamiento (más de 12 semanas) y es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o alcoholismo. La dependencia al fármaco puede ocurrir a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin factores de riesgo individuales. Existe un mayor riesgo de dependencia al fármaco con el uso combinado de varias benzodiazepinas independientemente de su indicación. Se han comunicado casos de abuso.

Síntomas de abstinencia

Se han presentado síntomas de abstinencia luego de la interrupción abrupta de las benzodiazepinas. Los síntomas observados luego de la discontinuación del tratamiento con benzodiazepinas, incluyendo alprazolam fueron: cefaleas, dolores musculares, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, leve disforia e insomnio. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres musculares y abdominales, vómitos, sudoración, temblores, intolerancia a la luz y al contacto


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
C.N.I. 13.653.713


Dr. NÉSTOR C. MANÓ
IF-2017-19660-APN-DEMA-ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 23401



físico, alucinaciones o convulsiones.

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la discontinuación del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas, aunque más acentuados, que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de discontinuación/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva. Se recomienda informar al paciente ante la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote al suprimir el tratamiento, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que puedan aparecer.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento.

Ansiedad interdosis

En los pacientes con trastorno de pánico 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.

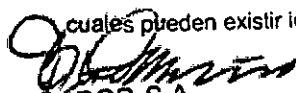
Advertencia sobre excipientes


Los comprimidos de ALPLAX® XR contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

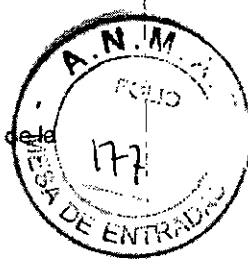
PRECAUCIONES

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 tiene comorbilidad con el


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
IF-2017-09168906-APN-DIBRO#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



trastorno depresivo mayor. Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

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. Está contraindicado el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave, al igual que con el resto de las benzodiazepinas, debido al riesgo asociado de encefalopatías.

Mania

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

Efecto uricosúrico

El alprazolam tiene un débil efecto uricosúrico. No se ha reportado falla renal aguda en pacientes medicados con alprazolam.


Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias


Dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, ALPLAX[®] XR puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y la función muscular, producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.

Interacciones con otras drogas

Uso con depresores del SNC

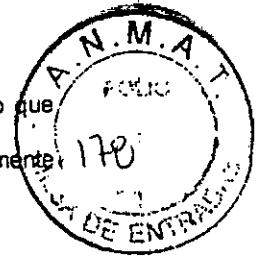
Las benzodiazepinas potencian los efectos depresores sobre el SNC cuando se administran junto con psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, alcohol, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, anestésicos y analgésicos opioides. En caso de la administración concomitante con estos últimos, se deberá reducir la dosis del opioide en aproximadamente un tercio y limitar la duración del tratamiento al mínimo posible. Los profesionales de la salud deben prescribir opioides junto con benzodiazepinas solamente a los pacientes en las cuales otras alternativas de tratamiento son inadecuadas. Se debe advertir a los pacientes y a los familiares/cuidadores sobre


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.889 - L. 2340
página 6 de 13

IFD01NE970810 ANMAT#ANMAT

el riesgo de disminución de la frecuencia respiratoria, disnea y/o sedación, aconsejando que busquen atención médica inmediata ante la presencia de los signos y/o síntomas previamente descritos.



Uso con Digoxina

Se ha reportado incremento de las concentraciones de digoxina al administrarse en conjunto con alprazolam, especialmente en mayores de 65 años. Los pacientes que reciben esta asociación deberían ser monitoreados por si aparecen signos y síntomas relacionados a toxicidad con digoxina.

Uso con Imipramina y desipramina

Se han informado aumentos de las concentraciones plasmáticas de imipramina y desipramina del 31% y 20% respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con alprazolam en dosis de 4 mg diarios. La significancia clínica de estos cambios es desconocida.

Interacciones con drogas inductoras de la CYP3A

La carbamazepina puede incrementar el metabolismo del alprazolam y disminuir sus niveles plasmáticos.

Interacciones con drogas que inhiben el CYP3A

El metabolismo inicial del alprazolam es mediado por procesos de hidroxilación catalizados por el citocromo P450 3A (CYP3A). Las drogas que inhiben este paso metabólico tienen un efecto pronunciado en la eliminación del alprazolam. Por este motivo, la administración de alprazolam debe evitarse en pacientes que reciben inhibidores muy potentes de este citocromo. Con drogas que inhiben significativamente la CYP 3A, alprazolam debería ser usado únicamente con precaución y considerar una reducción de la dosis.

Inhibidores del CYP3A potentes

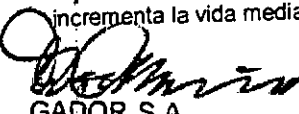
Los agentes antifúngicos azólicos, el ketoconazol e itraconazol: incrementan las concentraciones plasmáticas del alprazolam 3,98 y 2,70 veces respectivamente. No se recomienda esta combinación, como tampoco el uso de posaconazol, voriconazol y otros antifúngicos azólicos.


Drogas que demostraron ser inhibidores de la CYP3A en estudios clínicos que involucran alprazolam fueron:

Nefazodona: incrementa la concentración del alprazolam al doble.

Fluvoxamina: duplica la concentración del alprazolam, disminuye la eliminación en un 49%.

incrementa la vida media en un 71% y disminuye la performance psicomotora.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturri
Apoderado
D.N.I., 13 653.713


DR. NÉSTOR C. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
IF-2017-10868046-APN-39



Cimetidina: incrementa las concentraciones plasmáticas del alprazolam en un 86%, disminuye la eliminación en un 42% e incrementa la vida media en un 16%.

Debido a la significancia clínica de esta coadministración, se debe tener precaución y considerar una reducción de la dosis de alprazolam durante la coadministración.

Inhibidores de la proteasa del VIH: las interacciones que involucran a los inhibidores de la proteasa del VIH (ej. ritonavir) y alprazolam son complejas y dependen del tiempo de la administración. Bajas dosis de ritonavir dieron como resultado deterioro del clearance de alprazolam, con prolongación de la vida media y efectos clínicos aumentados. Esta interacción requerirá un ajuste de dosis o discontinuación de alprazolam.

La depuración del alprazolam puede retardarse y la vida media incrementarse cuando se administra asociado a fluoxetina, propoxifeno o anticonceptivos orales. Con estas drogas podría haber una posible significancia clínica, por lo que se recomienda precaución durante la coadministración con alprazolam.

Como sucede con otras benzodiazepinas, se observó en estudios clínicos que drogas como diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos como eritromicina, troleandomicina, telitromicina y claritromicina y asimismo, el jugo de pomelo, pueden potencialmente interactuar con alprazolam.

Datos de estudios *in vitro* de alprazolam sugieren una posible interacción con sertralina y paroxetina; y el mismo tipo de estudios con otras benzodiazepinas sugieren posible interacción con ergotamina, amiodarona, nifedipina, nifedipina y ciclosporina.


Deberá tenerse precaución al administrar alprazolam concomitantemente con alguna de las drogas antes mencionadas.


Pruebas de laboratorio

No se requiere ningún control específico en pacientes sanos. Sin embargo, es de buena práctica clínica, durante el tratamiento prolongado, realizar periódicamente recuento de glóbulos blancos, análisis químico de sangre y orina.

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
GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


DR. NÉSTOR J. MANÓ
FARMACEÚTICO - FISIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

IF-2017-19868316-APN-DERM#ANMAT



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.

Como todas las benzodiazepinas, el alprazolam atraviesa la barrera placentaria, existiendo un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas durante el primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, la administración de esta medicación debe ser evitada durante este periodo. Ante la sospecha o deseo de embarazo se debe informar al médico tratante, quien decidirá el modo de interrupción de la medicación.

El alprazolam no produjo deterioro de la fertilidad en ratas con dosis 25 veces superiores a la dosis recomendada en humanos.

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.

Empleo en pediatría

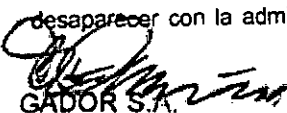
No han sido establecidas la seguridad y efectividad del uso de alprazolam en niños menores de 18 años.


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 sobredosificación y/o debilidad musculoesquelética que pudiera provocar caídas, con consecuencias graves en esta población.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas generalmente se observan al comienzo del tratamiento y suelen desaparecer con la administración continuada del mismo o tras una reducción de la dosis. Se


GUSTAVO H. OSTURI
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAY 11 889 PM 7:40
IF-2017-19868316-APN-DEPM#ANMAT



presenta a continuación, un listado de reacciones adversas clasificadas por aparato y por frecuencia. Se califica como reacciones adversas *frecuentes* a las que se presentan con una frecuencia mayor del 10%; *ocasionales* a las que se observan entre un 1 y un 10% de los casos, *raras* a las que presentan una frecuencia menor del 1% y frecuencia no conocida, ya que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos oculares: *Ocasionales:* visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* boca seca, constipación. *Ocasionales:* náuseas. *Frecuencia no conocida:* trastorno gastrointestinal*.

Trastornos hepatobiliares: *Frecuencia no conocida:* hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*.

Trastornos generales: *Frecuentes:* fatiga, irritabilidad. *Frecuencia no conocida:* edema periférico*.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo: *Raros:* pérdida de fuerza muscular.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la memoria, disartria, mareo, cefalea. *Ocasionales:* temblores, disturbios en la atención, coordinación anormal, hipersomnias, alteración del equilibrio, letargia. *Raros:* amnesia. *Frecuencia no conocida:* desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* depresión. *Ocasionales:* insomnio, nerviosismo, aumento de la libido*, disminución de la libido, desorientación, estado confusional, ansiedad. *Raros:* alucinaciones*, manía*, reacción de ira*, agitación*. *Frecuencia no conocida:* hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*.


Trastornos renales y urinarios: *Raros:* incontinencia urinaria*. *Frecuencia no conocida:* retención urinaria*.


Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: *Ocasionales:* dermatitis*. *Frecuencia no conocida:* angioedema*, reacción de fotosensibilidad*.

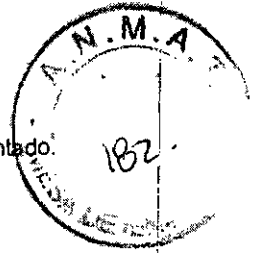
Trastornos del metabolismo y nutricionales: *Ocasionales:* disminución del apetito.

Trastornos de la reproducción: *Ocasionales:* disfunción sexual*. *Raros:* menstruación irregular*.

Trastornos endócrinos: *Frecuencia no conocida:* hiperprolactinemia*


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


DR. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO, PSICÓLOGO
CO-DIRECTOR TÉCNICO ANMAT
M.N. 11.689 - L. 2340



Exploraciones complementarias: Ocasionales: peso disminuido, peso aumentado.

Frecuencia no conocida: presión intraocular aumentada*.

* Reacciones adversas identificadas tras la comercialización.

Eventos adversos emergentes de la discontinuación:

Los eventos adversos más comunes que llevaron a la discontinuación y se consideraron relacionados a la droga, en al menos el 1% de los pacientes tratados con alprazolam, fueron: sedación, somnolencia, disartria, coordinación anormal, deterioro de la memoria, fatiga y depresión.

En muchos de los casos espontáneos reportados de los eventos adversos de la conducta, los pacientes estaban recibiendo en forma concomitante otros psicofármacos y/o eran pacientes con condiciones psiquiátricas comórbidas. Si cualquiera de los eventos mencionados ocurriera, el alprazolam debería ser discontinuado. Informes aislados publicados que abarcan un pequeño número de pacientes, han sugerido que aquellos pacientes con trastornos de personalidad borderline, antecedentes de comportamiento violento o agresivo, abuso de alcohol o de sustancias, pueden tener el riesgo de padecer dichos eventos. Durante la discontinuación en pacientes con estrés post-traumático tratados con alprazolam, se reportaron irritabilidad, hostilidad y pensamiento intrusivo.

Reacciones psiquiátricas y paradójales

Raramente y como ocurre con todas las benzodiazepinas, han sido reportados reacciones paradójales tales como excitación, trastornos del sueño, alucinaciones, delirio, psicosis, comportamiento inadecuado y otros eventos adversos de la conducta como agitación, reacciones de cólera, irritabilidad y conductas agresivas y hostiles. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecer más frecuentemente en niños y ancianos.

Amnesia

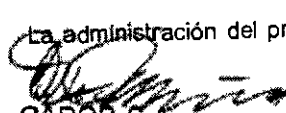
Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas.


Depresión

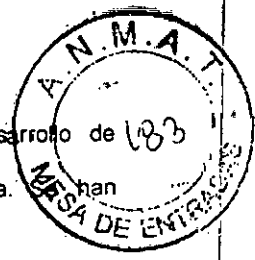
La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de


GADÓR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Dr. NESTOR O. MANÓ
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
IF-2017-19868316-CABN-DEP-ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



dependencia física: la discontinuación del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de abstinencia o rebote. Puede producirse dependencia psíquica. Comunicado casos de abuso.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas: Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

SOBREDOSIFICACION

Raramente se ha comunicado sobredosis con alprazolam por vía oral. La información disponible es escasa.


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


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. 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.

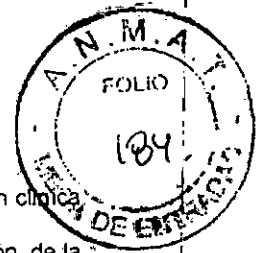
"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Intoxicaciones:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACEUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO #ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico. Carbón activado. Purgante salino (45 a 60 min. luego del C.A.). La hemodiálisis tiene valor limitado en el tratamiento de la sobredosis.

PRESENTACIONES

ALPLAX® XR 0,5; 1 y 2: Se presenta en envases conteniendo 20, 30, y 60 comprimidos de liberación sostenida.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Protegido de la luz.

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A- Tel: (011) 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 34.248

Fecha de última revisión:

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

IF-2017-19868316-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19868316-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Septiembre de 2017

Referencia: 13789-16-1 PROSPECTO ALPLAX XR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 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: 2017.09.12 10:20:17 -03'00'

Rosa María 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: 2017.09.12 10:20:19 -03'00'

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ALPLAX® XR 0,5 - 1 - 2
ALPRAZOLAM 0,5 - 1 - 2 mg
Comprimidos de liberación sostenida

Venta bajo receta archivada. PSI Lista IV

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación sostenida de **ALPLAX® XR 0,5** contiene:

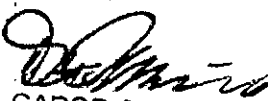
| | |
|----------------------------------|------------|
| Alprazolam | 0.5 mg |
| Lactosa..... | 99.1236 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 127.337 mg |
| Estearato de magnesio | 3 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 12 mg |
| Azul brillante | 0.0064 mg |
| Indigotina | 0.033 mg |


Cada comprimido de liberación sostenida de **ALPLAX® XR 1** contiene:

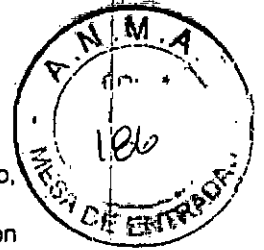
| | |
|----------------------------------|------------|
| Alprazolam | 1 mg |
| Lactosa..... | 101.719 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 124.2 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 12 mg |
| Estearato de magnesio | 3 mg |
| Rojo Punzó..... | 0.081mg |

Cada comprimido de liberación sostenida de **ALPLAX® XR 2** contiene:

| | |
|----------------------------------|-----------|
| Alprazolam | 2 mg |
| Lactosa..... | 123.3 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 101.71 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 12 mg |
| Estearato de magnesio | 3 mg |


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NESTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.899 - L. 2340
IF-2017-19868456-APN-DERM#ANMAT



Su médico le ha prescrito ALPLAX® XR. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre ALPLAX® XR, consulte a su médico.

¿QUÉ ES ALPLAX® XR?

ALPLAX® XR contiene alprazolam comprimidos de liberación prolongada. Este medicamento está indicado en el tratamiento de trastornos por ansiedad generalizada o en el tratamiento de trastornos de angustia con o sin agorafobia (fobia a espacios abiertos muy llenos de gente).


¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ALPLAX® XR?


Antes de comenzar a tomar ALPLAX® XR coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:

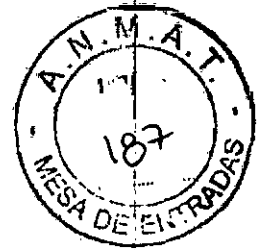
- Tiene algún trastorno de pulmón, hígado o de riñón.
- Si sufre debilidad muscular.
- Si tiene alergias.
- Si tuvo o tiene convulsiones (Epilepsia).
- Si padece otras enfermedades.
- Si ingiere alguna droga o alcohol.
- Si padece intolerancia a ciertos azúcares.

Si necesita información adicional consulte a su médico.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos aquellos que se compran sin receta, vitaminas y suplementos dietarios. Los medicamentos pueden tener interacciones entre sí, que pueden causar efectos adversos serios. Por ejemplo, los tranquilizantes, inductores del sueño y medicamentos similares que actúan sobre el cerebro y los nervios y pueden reforzar el efecto de ALPLAX® XR. Por lo tanto no debe tomar otros medicamentos al mismo tiempo que ALPLAX® XR a menos que su médico


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostur
Apoderado
D.N.I. 13.653.711


Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
IF-2019-1980830-APN/GO
M.N. 11.889 - L. 2340



esté informado y lo apruebe previamente.

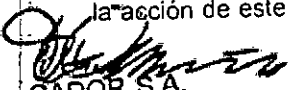
¿Quiénes no deben tomar ALPLAX® XR?

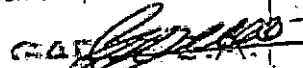
No tome ALPLAX® XR:

- Si es alérgico a alprazolam, al grupo de las benzodiazepinas en general, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si padece dificultades respiratorias relacionadas o no con el sueño desde hace tiempo o sufre problemas musculares o hepáticos graves.
- Si sufre dependencia a drogas o alcohol, no debe tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique formalmente. Si tiene alguna duda al respecto consulte a su médico.
- Si es menor de 18 años.
- Si está embarazada o desea estarlo, o se encuentra amamantando (dando el "pecho" a su bebé).
- Si padece de glaucoma de ángulo cerrado (elevación de la presión intraocular).
- Si padece de Miastenia gravis (enfermedad neuromuscular).
- Si está tomando medicamentos para tratar las infecciones por hongos, como itraconazol o ketoconazol.

¿CÓMO ES EL USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO?

- Tome ALPLAX® XR exactamente como se lo prescribió su médico. No tome más que el que le prescribieron.
- Ingiera los comprimidos de ALPLAX® XR con ayuda de agua u otra bebida no alcohólica. No tomar con jugo de pomelo.
- Los comprimidos de ALPLAX® XR deben administrarse enteros, sin dividir, triturar, masticar o disolver.
- Se debe ingerir en el horario indicado por su médico.
- Nunca cambie usted mismo la dosis que le ha recetado su médico. Si estima que la acción de este medicamento es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostur,
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Dr. NESTOR O. MANO
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
A.N. 11.889.11.3363
IF-2017-19868456-APN-DERM#ANMAT



médico.

- Si usted es anciano puede ser más sensible a los efectos de ALPLAX® XR. Por tal motivo su médico le puede recetar una dosis inferior y comprobar su respuesta al tratamiento. Por favor, siga cuidadosamente las instrucciones de su médico.
- Si olvidó tomar alguna dosis, no tome una dosis doble para compensarla. Lo que debe hacer es continuar con la dosis normal.
- Si usted toma demasiado ALPLAX® XR o sobrepasa la dosis, pueden aparecer algunos síntomas. Llame a su médico o a un centro de intoxicaciones a la brevedad:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Nunca suspenda el tratamiento, ni modifique las dosis que su médico le indicó, pueden aparecer síntomas.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS INDESEABLES?

La mayoría de los pacientes toleran bien ALPLAX® XR, pero algunos, especialmente al principio del tratamiento se encuentran algo cansados o somnolientos durante el día.

Los efectos indeseables más comunes con ALPLAX® XR son: sedación, somnolencia, trastornos de la memoria, problemas para hablar o coordinar los movimientos, mareos, dolor de cabeza, constipación, boca seca, fatiga, irritabilidad.

Estos no son todos los efectos adversos de ALPLAX® XR. Pregunte a su médico para más información.


Si experimenta alguno de estos efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.


RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

¿CUÁLES SON LAS PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE

UTILIZA ALPLAX® XR?


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


G.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 71.889.1.2340
IF-2017-19868456-APN-DERM#ANMAT



Riesgo de dependencia

- El uso de benzodíacepinas puede conducir a una dependencia. Esto ocurre, principalmente, tras la toma de forma ininterrumpida del medicamento durante largo tiempo. Para prevenir al máximo este riesgo deben tenerse en cuenta las siguientes precauciones:
- La toma de benzodíacepinas se hará sólo bajo prescripción médica (nunca porque haya dado resultado en otros pacientes) y nunca debe aconsejar tomarlas a otras personas.
- No aumentar en absoluto, las dosis prescritas por el médico, ni prolongar el tratamiento más tiempo del recomendado por su médico.
- Consultar al médico regularmente para que decida si debe continuar el tratamiento.

Siga estrictamente las recomendaciones de su médico en cuanto a la dosis y duración del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Dependiendo de su respuesta individual, puede verse afectada su capacidad de conducir autos o manejar maquinaria; por lo tanto, conviene que antes de efectuar estas actividades, se asegure de su reacción frente al medicamento.

Bebidas alcohólicas


Evite las bebidas alcohólicas. El efecto del alcohol puede potenciar la sedación, y esto puede afectar la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.


Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

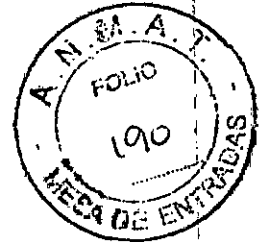
"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMATresponde


GABOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I 13.653.713


GABOR S.A.
IF-2017-1988706-APN-DEPM#ANMAT
DT. DIRECTOR G. MARI
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.889 - L. 2340
página 5 de 6

0800-333-1234"



¿CUÁL ES EL MODO DE CONSERVACIÓN?

- Conserve ALPLAX® XR a temperatura ambiente hasta 25°C y protegido de la luz.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.
- Mantenga ALPLAX® XR lejos del alcance de los niños.

¿CUÁLES SON LAS PRESENTACIONES?

ALPLAX® XR 0,5; 1 y 2: Se presenta en envases conteniendo 20, 30, y 60 comprimidos de liberación sostenida.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C. Protegido de la luz.

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"


GADOR S.A.


Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A- Tel: (011) 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.248

Fecha de última revisión: / /


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.989 - L. 2340

IF-2017-19868456-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19868456-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Septiembre de 2017

Referencia: 13789-16-1 INFORMACION PARA EL PACIENTE ALPLAX XR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.12 10:21:03 -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, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.12 10 21 03 -03'00'