

PROYECTO DE PROSPECTO

Prinox®**Alprazolam 0,25 mg - 0,5 mg - 1 mg - 2 mg**

COMPRIMIDOS

Venta bajo receta archivada - PSI IV

Industria argentina

Este medicamento contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

FORMULA CUALICUANTITATIVA**Prinox® 0,25 mg**

Cada comprimido contiene: Alprazolam 0,25 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 22,6425 mg; lactosa 70,4275 mg; crospovidona 4,5000 mg; croscarmelosa sódica 1,5000 mg; Aerosil 200 0,1500 mg; estearato de magnesio 0,5000 mg; laca amarillo ocaseo 0,0300 mg.

Prinox® 0,5 mg

Cada comprimido contiene: Alprazolam 0,5 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 45,30 mg; lactosa 140,90 mg; crospovidona 9,00 mg; croscarmelosa sódica 3,00 mg; Aerosil 200 0,30 mg; estearato de magnesio 1,00 mg.

Prinox® 1 mg

Cada comprimido contiene: Alprazolam 1 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 44,50 mg; lactosa 140,40 mg; crospovidona 9,00 mg; croscarmelosa sódica 3,00 mg; Aerosil 200 0,30 mg; estearato de magnesio 1,00 mg; laca amarillo quinolina 0,72 mg; laca amarillo ocaseo 0,08 mg.

Prinox® 2 mg

Cada comprimido contiene: Alprazolam 2 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 44,1750 mg; lactosa 137,5250 mg; crospovidona 9,0000 mg; croscarmelosa sódica 3,0000 mg; Aerosil 200 0,3000 mg; estearato de magnesio 2,0000 mg; laca amarillo quinolina 1,8000 mg; laca amarillo ocaseo 0,2000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Ansiolítico.

Código ATC: N05BA12.

INDICACIONES

- Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (DSM IV) y de la ansiedad como síntoma del trastorno depresivo
- Tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y PROPIEDADES**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El mecanismo exacto de acción de las benzodiazepinas, incluyendo alprazolam es desconocido, sin embargo, se cree que ejercen sus efectos por unión a los receptores estero-específicos localizados en varias zonas dentro del sistema nervioso central. Alprazolam comparte las propiedades ansiolíticas, hipnóticas, relajantes

musculares y anticonvulsivantes con otros miembros de la clase de las benzodiazepinas, con una actividad específica en las crisis de angustia. Como otras benzodiazepinas, causa dependencia de tipo barbiturato, pero muestra una pobre dependencia cruzada en animales fenobarbital-dependientes.

FARMACOCINETICA

Después de la administración oral, el principio activo es rápidamente absorbido y metabolizado, distribuyéndose rápida y extensamente en el organismo, alcanzando niveles máximos en la mayoría de los tejidos y en plasma al cabo de una hora o dos horas después de la administración. Después de una dosis de alprazolam, los niveles en plasma son proporcionales a la dosis administrada, siendo su farmacocinética lineal hasta una dosis de 10 mg. In vitro, la unión de alprazolam a proteínas plasmáticas es de un 80%.

La vida media de alprazolam es de 12-15 horas. Alprazolam es metabolizado por oxidación en el hígado, sus metabolitos predominantes son: alfa-hidroxi-alprazolam y una benzofenona derivada de alprazolam. La actividad biológica de alfa-hidroxi-alprazolam es aproximadamente la mitad que la de alprazolam, mientras que la benzofenona es esencialmente inactiva. Los niveles en plasma de estos metabolitos son muy bajos, sin embargo, su vida media es similar a la de alprazolam. Alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente por orina.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico.

Efectos en la reproducción y el desarrollo

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de alprazolam a dosis muy altas en ratas y conejos se asocia con retraso en el desarrollo y un aumento de la incidencia de muerte fetal y malformaciones esqueléticas.

Efectos oculares

Cuando se administró alprazolam por vía oral a ratas a dosis de 3, 10 y 30 mg/kg/día (de 15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia hacia un incremento, relacionado con la dosis, en el número de cataratas (en hembras) y de vascularización corneal (en machos). Estas lesiones no aparecieron hasta después de 11 meses de tratamiento.

Efecto de los anestésicos y sedantes

La investigación preclínica ha mostrado que la administración de anestésicos y sedantes que bloquean los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma- aminobutírico (GABA) pueden aumentar la muerte neuronal en el cerebro y producir déficits a largo plazo de la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de máximo desarrollo cerebral. Según las comparaciones preclínicas entre especies, se cree que el intervalo de vulnerabilidad del cerebro a estos efectos se correlaciona en humanos con exposiciones desde el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero puede extenderse aproximadamente hasta los 3 años de edad. Si bien la información de este efecto con alprazolam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye el aumento de la actividad del GABA, se puede producir un efecto similar. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos preclínicos para el uso humano.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología

La dosis óptima de alprazolam deberá determinarse individualmente en base a la gravedad de los síntomas y a la respuesta del paciente. En aquellos pacientes que necesiten dosis más altas, la dosis se aumentará paulatinamente para evitar la aparición de reacciones adversas. En general, los pacientes que no hayan

recibido previamente ningún tratamiento psicotrópico necesitarán dosis más bajas que aquellos que hayan sido tratados con tranquilizantes menores, hipnóticos o antidepresivos, o aquellos con antecedentes de alcoholismo crónico o abuso de drogas. Se recomienda seguir el principio general de administrar la dosis mínima eficaz, especialmente en ancianos o pacientes debilitados para prevenir el desarrollo de ataxia o sedación excesiva. Se debe evaluar periódicamente el estado del paciente y hacer los ajustes de dosis necesarios analizando la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente si el paciente no presenta sintomatología.

Duración del tratamiento

La duración global del tratamiento debe ser la más corta posible, pero para la mayoría de los pacientes no debe exceder las 8-12 semanas, incluyendo el periodo de supresión del tratamiento (ver párrafo a continuación "Supresión del tratamiento"). El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y la duración del tratamiento. Por lo tanto, se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible y la duración adecuada y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones).

Se debe informar al paciente al comienzo del tratamiento que éste es de duración limitada (ver sección Advertencias y precauciones)

Supresión del tratamiento

La dosis se disminuirá lentamente de acuerdo con la buena práctica clínica. Se recomienda que la reducción de la dosis diaria del fármaco no exceda de 0,5 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir una reducción de dosis más lenta.

Es aconsejable explicar al paciente de forma precisa cómo disminuir progresivamente la dosis. Además, es importante que el paciente esté alerta ante la posibilidad de un efecto rebote mientras se suprime el tratamiento (ver sección Advertencias y precauciones).

Régimen de dosificación

Prinox® comprimidos

Indicación	Dosis inicial*	Rango de dosis
Ansiedad y ansiedad asociada a síntomas de depresión	0,25 a 0,5 mg tres veces al día	0,5 a 4 mg al día, en dosis divididas
Trastornos por angustia	0,5 a 1 mg al acostarse.	La dosis debe ajustarse en función de la respuesta del paciente. Los ajustes deben realizarse con incrementos no superiores a 1 mg cada tres o cuatro días. Pueden añadirse dosis adicionales para alcanzar el esquema posológico de 3 o 4 veces al día. La dosis media, encontrada en estudios clínicos multicéntricos, fue de $5,7 \pm 2,3$ mg al día con algunos pacientes requiriendo 10 mg al día.
Pacientes de edad avanzada o con enfermedades debilitantes	0,25 mg, dos o tres veces al día	0,5 a 0,75 mg al día en dosis divididas; puede aumentarse de manera gradual si es necesario y tolerado

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de alprazolam en niños y adolescentes menores de 18 años; por lo que su uso no está recomendado.

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada el tratamiento debe iniciarse con una dosis más baja (ver apartado anterior “Régimen de dosificación”).

Pacientes con insuficiencia respiratoria

Se recomienda administrar dosis menores a pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado a depresión respiratoria.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se debe tener especial cuidado al establecer la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En pacientes con insuficiencia hepática grave el tratamiento con alprazolam, al igual que con el resto de las benzodiazepinas, está contraindicado (ver sección Contraindicaciones) debido al riesgo asociado de encefalopatías.

Forma de administración Vía oral

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula cualicuantitativa.

Miastenia gravis.

Insuficiencia respiratoria grave. Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes, benzodiazepinas o medicamentos relacionados, como Alprazolam con opioides, debe reservarse para aquellos pacientes para quienes no son posibles tratamientos alternativos. Si se toma la decisión de prescribir Alprazolam en combinación con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver régimen de dosificación en la sección Posología y forma de administración).

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por este motivo, se recomienda informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando corresponda) para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección Interacciones).

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento 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.

El abuso de drogas es un riesgo conocido de alprazolam y de otras benzodiazepinas, y portanto debe vigilarse a los pacientes que reciban alprazolam. Alprazolam puede ser susceptible de abuso. Se han notificado muertes relacionadas con sobredosis cuando se abusa de alprazolam junto con otros depresores del SNC, incluidos los opioides, otros benzodiazepinas y el alcohol. Estos riesgos deben tenerse en cuenta al prescribir o dispensar alprazolam. Para reducir estos riesgos se debe usar la dosis adecuada más baja y se debe informar a los pacientes sobre la conservación y eliminación más adecuada de los medicamentos no utilizados (ver sección Posología, Reacciones adversas y Sobredosis).

Síntomas de retirada

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, una reducción rápida de la dosis o la finalización brusca del tratamiento con benzodiazepinas, incluyendo el alprazolam, puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, 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, temblor, intolerancia a la luz y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones (ver sección Posología y Reacciones adversas).

Insomnio y ansiedad de rebote: se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada 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 retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva. Para instrucciones sobre la supresión del tratamiento ver sección Posología.

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 pueden aparecer.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de síntomas de retirada.

Amnesia

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

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada.

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

Los trastornos de angustia se han asociado con trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y con un aumento de las notificaciones de suicidio en los pacientes no tratados. Por tanto, cuando se administren dosis altas de alprazolam a pacientes con trastornos de angustia se deben tomar las mismas precauciones que cuando se trata a pacientes con depresión o bajo sospecha de idea/ planes de suicidio con medicamentos.

psicotrópicos.

No se ha establecido la administración de alprazolam en ciertos tipos de depresión (ver sección Indicaciones). Se ha de tener especial precaución cuando se prescriba alprazolam para el tratamiento de depresiones graves, así como, en pacientes con tendencia al suicidio.

En pacientes con depresión se han notificado episodios de hipomanía y manía en asociación con el uso de alprazolam.

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol (ver sección Interacciones).

Población pediátrica

Las benzodiazepinas no deben administrarse a menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Las benzodiazepinas y productos relacionados deben usarse con precaución en pacientes de edad avanzada, debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede provocar caídas, a menudo con consecuencias graves en esta población.

INTERACCION CON OTRAS DROGAS

El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra alprazolam en combinación con alcohol. No se recomienda el uso concomitante de alprazolam con alcohol. Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC, aumentando el riesgo de depresión respiratoria, coma y muerte al administrar concomitantemente medicamentos sedantes, benzodiazepinas o medicamentos relacionados, como Alprazolam con medicamentos antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, opioides, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. Debe limitarse la dosis y la duración de la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección Advertencias y precauciones).

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Se pueden producir interacciones farmacocinéticas cuando se administra alprazolam con fármacos que interfieran en su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam y potenciar su actividad. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación. Los datos obtenidos a través de los ensayos clínicos y de los estudios *in vitro* con alprazolam, así como de los ensayos clínicos con fármacos que se metabolizan de forma similar, muestran la existencia de varios grados de interacción, y la posible interacción con alprazolam de numerosos fármacos. En base a los grados de interacción y el tipo de datos disponibles:

- No se recomienda la administración de alprazolam junto con ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y otros antifúngicos azólicos.
- Se debe considerar una reducción de dosis y un cuidado especial cuando se administre alprazolam con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda prestar especial atención cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, dextropropoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem y antibióticos macrólidos tales como eritromicina, troleandomicina, claritromicina y telitromicina.
- Las interacciones que se producen entre alprazolam y los inhibidores de la proteasa empleados en el

tratamiento de VIH (por ejemplo, ritonavir) son complejas y dependientes del tiempo. Ritonavir a dosis bajas produce un gran descenso en el aclaramiento de alprazolam, prolonga su semivida de eliminación y mejora sus efectos clínicos. Sin embargo, al aumentar la exposición a ritonavir, la inducción del CYP3A4 compensa esta inhibición. Esta interacción requiere un ajuste de dosis o bien la suspensión del tratamiento con alprazolam.

- Se han notificado concentraciones de digoxina aumentadas cuando se administra alprazolam, especialmente en personas de edad avanzada (> 65 años de edad). Por tanto, debe vigilarse a los pacientes que reciban alprazolam y digoxina para detectar posibles signos y síntomas relacionados con la intoxicación por digoxina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos consistentes relativos a la teratogenicidad y a los efectos en el comportamiento y desarrollo postnatal tras el tratamiento con benzodiazepinas. Estudios iniciales con otros medicamentos del grupo de las benzodiazepinas demostraron que la exposición uterina a estos fármacos puede estar asociada con malformaciones. Sin embargo, una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición durante el primer trimestre de embarazo a benzodiazepinas no está asociada con un aumento en el riesgo de aparición de malformaciones importantes. Por otro lado, algunos estudios epidemiológicos casos-control han revelado un incremento en el riesgo de aparición de hendidura palatina. Los datos indicaron que el riesgo de que nazca un bebé con hendidura palatina tras la exposición materna a una benzodiazepina es menor de 2/1000 en comparación con la tasa esperada para tales defectos de aproximadamente 1/1000 en la población general.

El tratamiento con benzodiazepinas a dosis elevadas, durante el segundo y/o el tercer trimestre del embarazo, ha revelado una disminución de los movimientos activos fetales y una variabilidad del ritmo cardíaco del feto.

Cuando por razones médicas se requiera el tratamiento con benzodiazepinas durante el último periodo del embarazo, incluso a dosis bajas, puede observarse un síndrome hipotónico neonatal (*"floppy infant syndrome"*) con síntomas como hipotonía axial y problemas de succión que conducen a una alteración en la ganancia de peso del recién nacido. Estos signos son reversibles, pero pueden durar de 1 a 3 semanas, en función de la vida media del producto. A dosis elevadas, puede aparecer depresión respiratoria, apnea e hipotermia en el recién nacido. Además, se pueden observar síntomas de retirada neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor unos días después del nacimiento, aunque no se observe el síndrome de hipotonía neonatal.

La aparición de los síntomas de retirada después del nacimiento depende de la vida media del producto.

No se recomienda la administración de alprazolam durante el embarazo a no ser que los beneficios esperados para la madre superen los riesgos potenciales para el feto. El uso de alprazolam durante el embarazo se deberá valorar, y las indicaciones terapéuticas y posología deberán ser estrictamente respetadas.

Si es necesario el tratamiento con alprazolam durante el último periodo del embarazo o durante el parto, se deben evitar las dosis elevadas, y se deben monitorizar los síntomas de retirada, el síndrome de hipotonía neonatal, hipotermia y/o depresión respiratoria en el recién nacido.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas o que sospechen que pudieran estarlo que contacten con su médico.

Lactancia

A pesar de que los niveles de benzodiazepinas excretados en la leche materna (incluyendo alprazolam) son bajos, su uso está contraindicado en madres lactantes. (Ver sección Advertencias y precauciones).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Alprazolam, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, 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 (ver sección Advertencias y precauciones y sección Interacciones).

Cuando se toma alprazolam en combinación con alcohol, el efecto sedante puede potenciarse.

REACCIONES ADVERSAS

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

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con alprazolam en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos controlados y con la experiencia tras la comercialización, de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/1000$ 0 a $< 1/100$ 0	Muy raras $< 1/1000$ 0	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos endocrinos						Hiperprolactinemia *
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido				
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Estado confusional, desorientación, libido disminuida, aumento de la libido*, ansiedad, insomnio, nerviosismo	Manía*(ver sección Advertencias y precauciones), alucinación*, reacción de ira*, agitación*, dependencia al fármaco			Hipomanía*, comportamiento agresivo*, hostilidad*, pensamiento anormal*, hiperactividad psicomotora*, abuso de drogas*

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/1000 0 a < 1/100 0	Muy raras < 1/1000 0	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia, ataxia, alteración de la memoria, disartria, mareo, cefalea	Alteración del equilibrio, coordinación anormal, alteración de la atención, hipersomnia, letargia, temblor	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo*, distonía*
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, boca seca	Náuseas				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos hepatobiliares						Hepatitis*, función hepática anormal*, ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis*				Angioedema*, reacción de fotosensibilidad *
Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Pérdida de fuerza muscular			
Trastornos renales y			Incontinencia*			Retención urinaria*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, irritabilidad		Síndrome de abstinencia de fármacos*			Edema periférico*
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, peso aumentado				Presión intraocular aumentada*

*Reacciones adversas identificada tras la comercialización

En muchas de las notificaciones espontáneas de alteraciones del comportamiento, los pacientes estaban bajo tratamiento concomitante con otros fármacos que actuaban sobre el sistema nervioso central y/o padecían una enfermedad psiquiátrica subyacente. Los pacientes con trastorno límite de la personalidad, historia previa de comportamiento violento o agresivo o de abuso de alcohol o de otras sustancias tienen

el riesgo de sufrir tales reacciones adversas. Durante la interrupción del tratamiento con alprazolam en pacientes con trastorno por estrés postraumático se notificaron casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos obsesivos.

Con el uso de las benzodiazepinas pueden aparecer somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente.

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 (ver sección Advertencias y precauciones).

Depresión

La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote (ver sección Advertencias y precauciones). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

SOBREDOSIFICACION

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 DL50 oral aguda en ratas es 331-2171 mg/kg. Otros experimentos en animales indicaron que puede producirse colapso cardiopulmonar después de dosis intravenosas masivas de alprazolam (mayores 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 alprazolam 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

CONSERVACION

Prinox® 0,5 mg y 1mg: Mantener a temperatura inferior a 25°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto.

Prinox® 0,25 mg y 2 mg: Mantener a temperatura ambiente, no mayor de 40°C, dentro de su envase original, junto con su prospecto.

PRESENTACIONES

Prinox® 0,25 mg no se encuentra comercializado en Argentina.

Prinox® 0,5 mg en envases originales con 30 y 50 comprimidos ranurados de color blanco.

Prinox® 1 mg en envases originales con 30 y 50 comprimidos ranurados de color amarillo.

Prinox® 2 mg en envases originales con 30 y 50 comprimidos ranurados de color amarillo.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37.745.

Elaborado por **EUROFARMA ARGENTINA S.A**

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (54-11) 4003-6400.

Dirección técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

Fecha de última revisión: 16.08.2021

Disposición ANMAT N° DI-2021-5946-APN-ANMAT#MS