

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Tranquinal ® 0,50 (Alprazolam)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	0,50 mg
Presentación:	Estuche por 3, 5, 6 ó 10 blísteres de PVC - PVDC /AL con 10 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., LA HABANA, REPÚBLICA DE CUBA.
Fabricante, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, REPÚBLICA ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	1510
Fecha de Inscripción:	10 de abril de 2000
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Alprazolam	0,50 mg
Lactosa monohidratada c.s.p	130,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

TRANQUINAL 0.50 está indicado para el control de los trastornos de ansiedad o para el alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad. La ansiedad asociada a depresión también responde a TRANQUINAL 0.50.

El producto está también indicado para el tratamiento de los ataques de pánico, con o sin agorafobia.

La eficacia del Alprazolam demostrada mediante estudios clínicos sistemáticos está limitada a 4 meses de duración en trastornos de ansiedad y a 4-10 semanas en ataques de pánico. Sin embargo, pacientes con ataques de pánico han sido tratados durante más de 8 meses sin una aparente disminución de la eficacia.

El médico debe constatar, periódicamente, la eficacia del fármaco en cada paciente.

Contraindicaciones:

TRANQUINAL 0.50 está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al Alprazolam u otras benzodiazepinas. TRANQUINAL 0.50 puede ser utilizado en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que reciben el tratamiento adecuado, pero está contraindicado en el glaucoma de ángulo cerrado, en la miastenia gravis y en pacientes con insuficiencia respiratoria descompensada.

Está contraindicada la administración conjunta de TRANQUINAL 0.50 con ketoconazol o itraconazol, debido a que estos fármacos deterioran, significativamente, el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 3A (CYP 3A).

Embarazo y lactancia.

Precauciones:

Generales:

Si se administra TRANQUINAL con otros agentes psicotrópicos o anticonvulsivantes, deberá considerarse cuidadosamente la farmacología de los agentes a emplear, en particular, con aquellos compuestos que puedan potenciar la acción de las benzodiazepinas. Como ocurre con otros medicamentos psicotrópicos, las precauciones usuales con respecto a la administración del fármaco y la magnitud de la prescripción, serán indicadas para pacientes extremadamente deprimidos o en aquellos con planes o ideas suicidas. Se recomienda que la dosis sea limitada a la mínima efectiva para evitar el desarrollo de ataxia o sobresedación que puede ser un verdadero problema en pacientes ancianos o debilitados.

Se deben tomar las precauciones habituales en pacientes con daño de la función renal, hepática o pulmonar.

Se han observado casos mortales en pacientes con enfermedad pulmonar severa poco después de la iniciación del tratamiento con TRANQUINAL.

El índice de depuración de Alprazolam está disminuido en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica y en los obesos. Se han informado episodios de hipomanía y manía asociadas a la administración de Alprazolam en pacientes con depresión.

El Alprazolam tiene un débil efecto uricosúrico. Aunque se ha informado que otros medicamentos con efectos uricosúricos débiles han provocado insuficiencia renal aguda, no se han observado casos atribuibles al tratamiento con TRANQUINAL.

La administración de una benzodiazepina agrava los síntomas de la miastenia. Se recomienda su administración en forma excepcional y bajo estricta vigilancia.

Carcinogénesis. Mutagénesis. Alteración de la fertilidad.

No se observó evidencia de potencial carcinogénico en ratas durante un estudio de 24 meses con Alprazolam en dosis 375 veces superior a la dosis humana. Alprazolam no produjo deterioro de la fertilidad en ratas a dosis de hasta 62,5 veces la dosis humana. Alprazolam no fue mutagénico en la prueba de micronúcleo en rata en dosis de hasta 1.200 veces la dosis humana.

Efectos Teratogénicos:

Evidencia positiva de riesgo: los estudios en humanos o la información obtenida durante los estudios pre-marketing o en la etapa post-marketing han demostrado riesgo de malformaciones congénitas. No obstante, los beneficios potenciales del uso del fármaco pueden superar el riesgo potencial. Por ejemplo, el fármaco puede ser aceptable si se lo necesita en una situación que pone en riesgo la vida o en una enfermedad grave, para las cuales no se puedan usar o no sean efectivos fármacos más seguros.

Efectos no Teratogénicos:

Debe considerarse que un bebé nacido de una madre que estaba recibiendo benzodiazepinas puede tener riesgo de sufrir síntomas de supresión del fármaco durante el período post-natal. También se ha informado sobre problemas respiratorios en niños nacidos de madres que habían recibido benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas se excretan en la leche materna humana. Se ha informado que la administración crónica de diazepam a madres en período de lactancia provoca apatía y pérdida de peso del infante. Como regla general, las mujeres que amamantan no deben ser tratadas con TRANQUINAL.

Trabajo de parto y parto

No se ha establecido la utilidad de TRANQUINAL en el trabajo de parto o en el parto.

Uso en niños

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños ni en menores de 18 años.

Uso en ancianos

En pacientes geriátricos y debilitados, se recomienda limitarse a la menor dosis efectiva, a fin de evitar el desarrollo de ataxia o sobresedación. Se han observado, raramente, reacciones paradójales (Ver “Advertencias”).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Dependencia y reacciones a causa de la discontinuación del fármaco

Después de la administración a corto plazo, a la dosis recomendada para el tratamiento de la ansiedad transitoria y de los trastornos de ansiedad (por ejemplo, 0,75 a 4 mg, por día), existe cierto riesgo de dependencia.

Ciertos eventos clínicos adversos serios son una consecuencia directa de la dependencia física al Alprazolam. Dichos eventos incluyen un espectro de síntomas de suspensión del fármaco; el más importante es la crisis convulsiva.

El riesgo de dependencia al Alprazolam, incluyendo el complejo de síntomas de abstinencia, es más severo en pacientes tratados con dosis altas (más de 4 mg diarios) y por períodos prolongados (8 a 12 semanas) que después de tratamientos de corta duración.

Importancia de la dosis y los riesgos en el tratamiento de los ataques de pánico

Debido a que el manejo de los ataques de pánico, por lo general, requiere el uso de una dosis diaria promedio por encima de 4 mg, el riesgo de dependencia, en estos pacientes, puede ser mayor que en aquellos tratados por ansiedad menos severa. El ataque de pánico se ha relacionado con los síndromes depresivos mayores primario y secundario y con una proporción creciente de suicidios entre pacientes no tratados. Cuando se traten pacientes deprimidos o en los cuales exista motivo para sospechar ideas o planes suicidas encubiertos se deberán tomar las mismas precauciones que con el uso de cualquier otro agente psicotrópico.

Estado epiléptico y su tratamiento

Se han observado crisis convulsivas en asociación con la discontinuación de Alprazolam. En la mayoría de los casos, se presentó una crisis única; sin embargo, también se han observado crisis múltiples y estado epiléptico. En general, el tratamiento del estado epiléptico de cualquier etiología involucra la administración de benzodiazepinas, generalmente por vía endovenosa, más fenitoína o barbitúricos, mantenimiento de las vías aéreas libres y una adecuada hidratación.

Síntomas interdosis

En los pacientes con ataques de pánico que reciben dosis de mantenimiento, puede aparecer ansiedad interdosis y ansiedad matutina, circunstancia que indica 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.

Riesgos por reducción de la dosis

Los síntomas provocados por la discontinuación del fármaco pueden ocurrir cuando se reduce la dosis por cualquier causa. Esto incluye tanto una reducción planeada como así también la inadvertida (por ejemplo, por olvido del paciente, cuando ingresa en un hospital, etc.). Por lo tanto, la dosis de TRANQUINAL debe ser reducida o discontinuada gradualmente.

TRANQUINAL no es efectivo en el tratamiento de pacientes psicóticos y no debe emplearse como reemplazo del tratamiento adecuado. Debido a sus efectos depresores sobre el SNC, los pacientes tratados con Alprazolam deben ser prevenidos de participar en tareas de riesgo o actividades que requieren un grado especial de atención, como operar máquinas o manejar vehículos. Por la misma razón, los pacientes deben ser advertidos sobre la ingestión simultánea de alcohol y otros fármacos depresores del SNC durante el tratamiento con TRANQUINAL.

En forma impredecible, pueden presentarse ciertas reacciones paradójales como irritabilidad, agresividad, excitación, síndrome confuso-onírico y alucinaciones.

Efectos indeseables:

Los efectos colaterales de TRANQUINAL se observan, generalmente, al comienzo del tratamiento y, por lo general, desaparecen durante el transcurso 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, la somnolencia o la sensación de vacío de cabeza.

Reacciones adversas de Alprazolam según la incidencia estimada en base a estudios clínicos con dosis de hasta 4 mg por día en trastornos de ansiedad

Frecuentes (Mayor del 10%): Sistema nervioso central: somnolencia, depresión, cefaleas.

Gastrointestinales: sequedad de boca, constipación y diarrea.

Ocasionales (1 al 10%):

Sistema nervioso central: confusión, insomnio, nerviosismo, síncope, mareos, acatisia, sensación de vacío de cabeza.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, aumento de la salivación.

Cardiovasculares: taquicardia, palpitaciones, hipotensión.

Órganos de los sentidos: visión borrosa.

Musculoesqueléticas: rigidez, temblor.

Cutáneas: dermatitis, alergia.

Otras: congestión nasal, aumento o disminución del peso.

En el tratamiento de ataques de pánico con dosis de hasta 10 mg diarios de Alprazolam se observaron:

Frecuentes (Mayor del 10%):

Sistema nervioso central: fatiga o cansancio, coordinación alterada, irritabilidad, alteración de la memoria, insomnio, alteraciones cognitivas, disartria, ansiedad, movimientos involuntarios anormales, disminución de la libido, estados confusionales.

Gastrointestinales: salivación disminuida, constipación, náuseas/vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Cardio-respiratorias: congestión nasal, taquicardia, dolor torácico.

Órganos de los sentidos: visión borrosa.

Cutáneas: sudoración, erupción cutánea (rash).

Otras: tanto aumento como disminución del apetito y del peso corporal, dificultad miccional, trastornos menstruales.

Ocasionales (1-10%):

Sistema nervioso central: contracciones musculares, aumento de la libido y otras alteraciones no especificadas, debilidad, alteración del tono muscular, síncope, acatisia, agitación, desinhibición, parestesias, locuacidad, trastornos vasomotores, pérdida de la sensación de realidad, anormalidades del sueño, miedo, sensación de calor.

Gastrointestinales: salivación aumentada.

Cardio-respiratorias: hiperventilación, infección de vías aéreas superiores.

Órganos de los sentidos: acúfenos.

Musculoesqueléticas: calambres o rigidez muscular.

Otras: disfunción sexual, edema, incontinencia, infecciones no especificadas.

Raras (Menos del 1%):

Asociadas al uso de benzodiazepinas en general: distonía, irritabilidad, dificultad en la concentración, anorexia, amnesia transitoria o alteraciones de la memoria, pérdida de la coordinación, fatiga, convulsiones, sedación, lenguaje confuso, ictericia, debilidad muscular, prurito, diplopia, disartria, cambios en la libido, irregularidades menstruales, incontinencia y retención urinaria.

Asociadas al uso de Alprazolam: convulsiones, alucinaciones, despersonalización, alteración del gusto, diplopia, aumento de bilirrubina y enzimas hepáticas, ictericia.

Durante el tratamiento con Alprazolam pueden ocurrir reacciones paradójales como irritabilidad, espasticidad muscular, trastornos del sueño, alucinaciones y otros efectos adversos de la conducta. Algunas personas con trastornos limítrofes de la personalidad y con antecedentes

personales de conducta agresiva, abusos de alcohol u otras sustancias, registran mayor riesgo de padecer estos eventos. En todos estos casos el tratamiento deberá discontinuarse en forma gradual.

La incidencia de anormalidades hematológicas, químicas y urinarias no aparenta ser de importancia fisiológica (recuento sanguíneo, hematocrito, albúmina, creatinina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, etc.).

En tratamientos prolongados, se recomienda efectuar controles sanguíneos y urinarios en forma periódica.

En algunos pacientes tratados con Alprazolam, se observan cambios menores en el electroencefalograma, habitualmente actividad rápida de bajo voltaje de significado desconocido.

Abuso y dependencia de fármacos:

Dependencia física y psicológica: se han presentado síntomas de abstinencia del fármaco (similares a aquellos manifestados con barbitúricos y/o alcohol) luego de la discontinuación abrupta de las benzodiazepinas. Estos pueden abarcar desde leve disforia e insomnio hasta un síndrome mayor que puede incluir calambres abdominales y musculares, vómitos, sudor, temblor y convulsiones. Además, se han presentado accesos ante la rápida disminución o abrupto abandono del tratamiento con TRANQUINAL. Se recomienda una cuidadosa supervisión de la dosis.

Los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o epilepsia, a pesar de sus correspondientes tratamientos contra estos episodios, no deben abandonar abruptamente ningún agente depresor del SNC, incluyendo a TRANQUINAL. Si las benzodiazepinas son usadas en grandes dosis y/o por períodos prolongados, pueden producir dependencia física y psicológica. Los individuos adictos (a fármacos y/o alcohol) deben estar bajo cuidadosa vigilancia cuando reciban Alprazolam u otros agentes psicotrópicos debido a la predisposición de esos pacientes a la habituación y dependencia.

Posología y método de administración:

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Trastornos de ansiedad y síntomas transitorios de ansiedad:

Iniciar el tratamiento con 0,25-0,50 mg de TRANQUINAL, 2 ó 3 veces al día, posología que podrá aumentarse a fin de obtener el máximo efecto terapéutico en intervalos de 3 a 4 días, sin superar la dosis máxima de 4 mg diarios, en dosis separadas. Se deberá emplear la dosis efectiva más baja posible, reevaluando periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. El riesgo de dependencia puede incrementarse con el aumento de la dosis y de la duración del tratamiento.

En pacientes con insuficiencia hepática avanzada, debilitados o ancianos, se sugiere iniciar el tratamiento con 0,25 mg de TRANQUINAL, 2 ó 3 veces al día y aumentar la posología gradualmente, cuando lo requiera el control del cuadro clínico y la tolerancia del paciente lo permita. Los ancianos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de las benzodiazepinas.

Si se presentan efectos secundarios con la dosis inicial, ésta puede ser disminuida.

Tanto la disminución de la dosis como la supresión del tratamiento se deben hacer gradualmente. Se sugiere no disminuir la dosis diaria en más de 0,50 mg cada tres días. Algunos pacientes pueden requerir reducciones aún más graduales.

Ataques de pánico:

El manejo terapéutico de muchos pacientes con ataques de pánico ha requerido la administración de Alprazolam en un rango de 1-10 mg diarios, con una dosis promedio aproximada de 5-6 mg por día. Ocasionalmente se requiere una dosis de 10 mg diarios para lograr una respuesta satisfactoria.

Por lo general se debe comenzar el tratamiento con una dosis baja a fin de minimizar el riesgo de efectos adversos en pacientes especialmente sensibles al fármaco. Posteriormente, la dosis se puede aumentar a intervalos de por lo menos 5 veces la vida media de eliminación (11 horas en adultos jóvenes y 16 horas en ancianos, aproximadamente); probablemente se requieran intervalos mayores debido a que la máxima respuesta terapéutica no se logra hasta que los niveles

plasmáticos alcanzan el estado de equilibrio. Se incrementará la dosis hasta lograr una respuesta terapéutica aceptable (o sea, una reducción significativa o abolición de los ataques de pánico), hasta que se presenten síntomas de intolerancia o hasta alcanzar un máximo de 10 mg diarios. Para aquellos pacientes que reciban dosis superiores a 4 mg por día, se recomienda reevaluarlos y considerar una reducción de la dosis en forma periódica. Experiencia clínica controlada, posmarketing, con Alprazolam indica que a este tipo de pacientes, luego de 3 meses de tratamiento, ha sido posible reducirles gradualmente la dosis total de mantenimiento hasta en un 50 %, sin pérdida aparente del beneficio clínico. Debido al riesgo de síntomas de abstinencia, no se deberá discontinuar el tratamiento en forma abrupta. (Ver ítem “Advertencias especiales y Precauciones de uso” y “Efectos indeseables”).

El siguiente esquema sigue los lineamientos previamente enunciados:

Se puede iniciar el tratamiento con una dosis de 0,5 mg tres veces por día. Según sea la respuesta, se puede aumentar la dosis en intervalos de 3-4 días, en incrementos no mayores de 1 mg por día. Una titulación más lenta en el rango de dosificación por encima de 4 mg/día puede ser aconsejable a fin de permitir la expresión completa de la acción farmacológica de TRANQUINAL. A fin de disminuir la posibilidad de síntomas inter dosis, la administración se distribuirá durante las horas de vigilia con la mayor uniformidad posible, es decir, en forma reglada, tres o cuatro veces al día.

Se desconoce la duración necesaria de tratamiento en los pacientes con ataques de pánico que responden a TRANQUINAL. Tras haber logrado un extenso período libre de ataques, se puede intentar, bajo cuidadosa supervisión, la supresión gradual, pero existe evidencia de que esto a menudo será difícil de lograr sin recurrencia de síntomas y/o la aparición de fenómenos de abstinencia. Si aparecen síntomas significativos de abstinencia, se deberá reinstituir la posología previa y sólo después de obtenida la reestabilización se podrá intentar un esquema de supresión más gradual. Experiencia clínica controlada, posmarketing, de supresión del tratamiento a pacientes con ataques de pánico comparando este tipo de supresión gradual con un esquema más lento indica que no habría diferencias entre ambos tipos de esquema en cuanto a la proporción de pacientes que logran llegar a dosis cero; sin embargo, la reducción más lenta se asoció a una frecuencia significativamente menor de síntomas de abstinencia. Se sugiere disminuir la dosis en no más de 0,5 mg cada 3 días, dando por sobreentendido que algunos pacientes pueden resultar beneficiados por una supresión aún más gradual. Algunos pacientes pueden ser resistentes a todo tipo de esquema de supresión.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, alcohol, analgésicos opioides u otros fármacos depresores del SNC: se potencian los efectos depresores.

Imipramina y desipramina: se han informado aumentos de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos del 31 y 20% respectivamente, cuando se administraron conjuntamente con Alprazolam en dosis de hasta 4 mg diarios.

Fluoxetina: se incrementa la concentración máxima en plasma de Alprazolam en un 46%, disminuye el clearance un 21% y aumenta la vida media un 17%.

Propoxifeno: disminuye la concentración máxima en plasma de Alprazolam un 6% y el clearance un 38%, y aumenta la vida media un 58%.

Anticonceptivos orales: aumentan la concentración máxima en plasma de Alprazolam un 18%, disminuyen el clearance un 22%, y aumentan la vida media un 29%.

Fármacos que pueden influir sobre el metabolismo hepático de las benzodiazepinas, incrementando sus niveles plasmáticos (Ver “Contraindicaciones”).

La inhibición del metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 puede asociarse a un aumento o prolongación del efecto sedante. Datos obtenidos de estudios clínicos con benzodiazepinas sugieren una posible interacción del Alprazolam con: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina, disulfiram, cimetidina y el jugo de pomelo. Datos de estudios in vitro con Alprazolam sugieren una posible interacción con sertralina y paroxetina. Datos de estudios “in vitro” con otras benzodiazepinas sugieren una posible interacción con los siguientes fármacos: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipina y nifedipina.

Carbamazepina y rifampicina: cuando se administran juntamente con benzodiazepinas metabolizadas por el citocromo P450, como el Alprazolam, la concentración plasmática y la vida media de eliminación de estas últimas pueden estar disminuidas por la inducción del metabolismo hepático ejercida por estos fármacos.

Zidovudina (AZT): las benzodiazepinas pueden, en teoría, competir con la glucuronidación hepática con la zidovudina, disminuyendo así el clearance de esta última, con consecuente aumento de su toxicidad.

Aunque las interacciones entre las benzodiazepinas en las pruebas de laboratorio clínico han sido informadas ocasionalmente, no hay un patrón consistente para un fármaco o una prueba específicos.

Las benzodiazepinas pueden interferir con las pruebas de captación tiroidea, disminuyendo la recaptación del I ¹³¹⁻¹²³.

Uso en Embarazo y lactancia:

Las benzodiazepinas pueden causar daño potencial al feto; por tal motivo, se debe advertir a la paciente de este posible riesgo. Debe informarse a las pacientes que, en caso de quedar embarazadas durante el tratamiento o de intentar quedar embarazadas, deben comunicarse con su médico para abandonar el mismo.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a sus efectos depresores sobre el SNC, los pacientes tratados con *Alprazolam* deben ser prevenidos de participar en tareas de riesgo o actividades que requieren un grado especial de atención, como operar máquinas o manejar vehículos. Por la misma razón, los pacientes deben ser advertidos sobre la ingestión simultánea de alcohol y otros fármacos depresores del SNC durante el tratamiento con TRANQUINAL.

Sobredosis:

Las manifestaciones de la sobredosis con Alprazolam incluyen: somnolencia, confusión, trastornos de la coordinación, hiporreflexia y coma. Como con otras benzodiazepinas se informaron muertes por sobredosis, asociadas o no con otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol. La DL50 oral aguda en ratas es de 331 – 2.171 mg/kg. Otras experiencias en animales han mostrado que puede producirse colapso cardiopulmonar después de la administración de dosis masivas intravenosas de Alprazolam (superior a 195 mg/kg; 2.000 veces el máximo habitual de la dosis humana diaria). Los animales pudieron ser resucitados con ventilación mecánica positiva y administración intravenosa de una solución de levarterenol.

Los experimentos en animales han sugerido que la diuresis forzada o la hemodiálisis son probablemente de poco valor en el tratamiento de la sobredosis.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación.

Los informes de sobredosis con Alprazolam son limitados. En todos los casos de sobredosis de fármacos, debe controlarse la respiración, el pulso, y la presión sanguínea.

Después de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde de la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos o 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 (CA), purgante salino (45 a 60 min. después del CA). Si se presenta hipotensión está indicado el uso de vasopresores. La diálisis tiene valor limitado en el tratamiento de la sobredosis. El flumazenil es un antagonista específico de los receptores de la benzodiazepina, que está indicado para revertir completa o parcialmente los efectos sedantes de las benzodiazepinas y puede utilizarse en los casos conocidos o sospechosos de sobredosis de benzodiazepinas. Previamente a su administración, se deben asegurar la vía intravenosa y la ventilación pulmonar. Estos 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, porque la vida media de eliminación del flumazenil (41 a 79 minutos) es relativamente más corta que la del

Alprazolam (11,2 horas).

El médico tratante debe tener en cuenta que este tratamiento también aumenta el riesgo de desencadenar crisis convulsivas, especialmente, en los usuarios de benzodiazepinas.

Deben emplearse medidas generales de sostén. Deben administrarse fluidos intravenosos y mantenerse una ventilación adecuada.

Con respecto al control y manejo de la sobredosis intencional con cualquier fármaco, debe tenerse en cuenta la posibilidad de ingestión de múltiples agentes.

En caso de intoxicación, consultar con urgencia al médico o comunicarse con un Centro de Toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

Los agentes de la clase 1,4-benzodiazepinas, presumiblemente, ejercen sus efectos uniéndose a receptores estereoespecíficos en distintos sitios dentro del SNC. El mecanismo exacto de acción es aún desconocido. Todas las benzodiazepinas causan, clínicamente, diversos grados de inhibición dosis dependiente de las actividades del SNC, variando desde una leve disminución de la performance hasta la hipnosis.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la administración oral, el Alprazolam se absorbe fácilmente y las concentraciones plasmáticas pico se obtienen 1 a 2 horas después de la misma. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis suministrada; con dosis de 0,5 a 3 mg, se obtuvieron picos en plasma de 8 a 37 ng/ml.

En adultos sanos, la vida media de eliminación plasmática es de alrededor de 11,2 horas (rango: 6,3 a 26,9 horas).

Los metabolitos predominantes son el alfa-hidroxi-Alprazolam y una benzofenona derivada del Alprazolam. La actividad biológica del alfa-hidroxi-Alprazolam es, aproximadamente, la mitad de la del Alprazolam.

El metabolito benzofenona es, esencialmente, inactivo. Los niveles plasmáticos de estos metabolitos son extremadamente bajos; sin embargo, sus vidas medias parecen ser de la misma magnitud que las de Alprazolam.

El Alprazolam y sus metabolitos se eliminan, predominantemente, en la orina.

Aún no se determinó la capacidad de Alprazolam para inducir los sistemas enzimáticos hepáticos humanos. Sin embargo, esto no es una propiedad de las benzodiazepinas en general. Además, el Alprazolam no afectó los niveles plasmáticos de warfarina o protrombina en voluntarios de sexo masculino a quienes se les suministró warfarina sódica por vía oral.

In vitro, el Alprazolam se une en un 80% a las proteínas plasmáticas, principalmente a las albúminas.

El alcohol, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal modifican la farmacocinética de Alprazolam. También, se han registrado cambios en los pacientes seniles, obesos, alcohólicos, con insuficiencia hepática y renal, las mujeres sanas que reciben anticonceptivos orales y los tratados con cimetidina, en quienes se registró un alargamiento de la vida media promedio del Alprazolam.

Se observó una vida promedio de 16,3 horas en ancianos sanos (rango: 9 – 26,9 horas, n = 16). En pacientes con trastornos hepáticos por alcoholismo, la vida media del Alprazolam osciló entre 5,8 y 65,3 horas (promedio: 19,7 horas, n = 17). En un grupo de sujetos obesos, la vida media del fármaco osciló entre 9,9 y 40,4 horas (promedio = 21,8 horas, n = 12).

Al igual que con otras benzodiazepinas, el Alprazolam atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna humana.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2015.

