

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

<b>Nombre del producto:</b>	Tranquinal® (alprazolam)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Gotas orales
<b>Fortaleza:</b>	1,0 mg/ mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco gotero de vidrio ámbar con 30 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ, S.A., LA HABANA, CUBA.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-07-148-N05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	17 de agosto de 2007
<b>Composición:</b>	
Cada mL (20 gotas) contiene:	
Alprazolam	1,0 mg
Propilenglicol csp	100 mL
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C

### Indicaciones terapéuticas:

Ataques de pánico con o sin agorafobia.

Asimismo está indicado para el alivio de los síntomas de ansiedad, en los trastornos de ansiedad generalizada (DSM-IV).

La efectividad 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.

Favorecedor del sueño: en insomnio asociado a trastornos de ansiedad y en insomnio primario.

### Contraindicaciones:

TRANQUINAL está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al Alprazolam u otras benzodiazepinas. TRANQUINAL 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. Síndrome de apnea del sueño.

Está contraindicada la administración conjunta de TRANQUINAL con ketoconazol o itraconazol, debido a que estos fármacos deterioran, significativamente, el metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P-450 3A (CYP 3A).

Embarazo y lactancia (ver "Uso en 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 sobredosificación que puede ser un verdadero problema en pacientes ancianos o debilitados.

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

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.

#### Uso en niños

No han sido establecidas 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 sobredosificación. Se han observado, raramente, reacciones paradójales.

### **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, algunos que pueden llegar a poner en riesgo la vida, 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.

En forma rara e 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 según la incidencia estimada de Alprazolam 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%):

Fatiga o cansancio, coordinación alterada, irritabilidad, alteración de la memoria, insomnio, alteraciones cognitivas, disartria, ansiedad, movimientos involuntarios anormales, disminución de la libido, estados confusionales; salivación disminuida, constipación, náuseas/vómitos, diarrea, dolor abdominal; congestión nasal, taquicardia, dolor torácico; visión borrosa; sudoración, erupción cutánea (*rash*); tanto aumento como disminución del apetito y del peso corporal, dificultad miccional, trastornos menstruales.

Ocasionales (1-10%):

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; salivación aumentada; hiperventilación, infección de vías aéreas superiores; acúfenos; calambres o rigidez muscular; disfunción sexual, edema, incontinencia, infecciones no especificadas.

Raras (Menos del 1%):

Descritos con el 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; en estos casos, debe ser discontinuado. 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.

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 modo de administración:**

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente.

Como posología media de orientación para adultos, se aconseja:

Iniciar el tratamiento con 0,25-0,50 mg (0,25-0,5 ml = 6-12 gotas), 2 ó 3 veces al día, posología que podrá ajustarse según la evolución del paciente, sin superar la dosis de 4 mg (4 ml = 100 gotas) diarios, en dosis separadas. Si se presentan efectos secundarios con la dosis inicial, ésta puede ser disminuida.

En pacientes debilitados o ancianos, se sugiere iniciar el tratamiento con 0,25-0,50 mg (0,25-0,5 ml = 6-12 gotas), 2 veces al día y aumentar la posología cuando lo requiera el control del cuadro clínico y la tolerancia del paciente lo permita.

Si bien las dosis diarias habituales son adecuadas para la mayoría de los pacientes, algunos requieren dosis superiores. En tales casos, las dosis deben aumentarse cuidadosamente para evitar efectos adversos.

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 (0,5 ml = 12 gotas) cada tres días.

Como hipnóforo la dosis recomendada es de 0,50 a 1 mg (0,5 a 1 ml = 12-25 gotas) al acostarse.

Modo recomendado de administración:

Determinar la cantidad de solución a administrar según la dosis prescrita (ver Tabla):

TRANQUINAL Solución Oral - Gotas	
Dosis de Alprazolam	Cantidad de solución
0,25 mg	0,25 ml (6 gotas)
0,50 mg	0,50 ml (12 gotas)
0,75 mg	0,75 ml (18 gotas)
1 mg	1 ml (25 gotas)

Mezclar la cantidad de TRANQUINAL a administrar con un poco de líquido o alimento semisólido, p.ej. agua, soda, jugos, gaseosas, puré de manzanas, etc.

Revolver suavemente durante algunos segundos. La formulación de TRANQUINAL se mezcla en forma rápida y completa.

Se debe ingerir la totalidad de la mezcla en forma inmediata. No conservar para uso diferido.

**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 P-450 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 P-450, como el Alprazolam, la concentración plasmática y la vida media de eliminación de esta última pueden estar disminuidas por la inducción del metabolismo hepático ejercida por estos fármacos.

Zidovudina (AZT): las benzodiazepinas pueden, en teoría, competir por 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 <sup>131-123</sup>.

#### **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 Teratogénicos:

Evidencia positiva de riesgo: los estudios en humanos o la información investigativa o poscomercialización han demostrado riesgo fetal. 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.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinaria:**

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.

La información disponible acerca de la sobredosis con Alprazolam es escasa.

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 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:**

TRANQUINAL contiene como principio activo Alprazolam, una sustancia de la clase 1,4-benzodiazepinas, las cuales 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.

Acción terapéutica: Ansiolítico. Hipnóforo o favorecedor del sueño a corto plazo.

#### **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.

Se ha determinado que la vida media de eliminación plasmática del Alprazolam es de aproximadamente 11,2 horas (en un rango de 6,3 – 26,9 horas) en adultos sanos.

Los metabolitos predominantes son el  $\alpha$ -hidroxi-Alprazolam y una benzofenona derivada

del Alprazolam. La actividad biológica del  $\alpha$ -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 aplica.

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 31 de octubre 2017.