

# ALPRANEST®

## Alprazolam



**Forma Farmacéutica:** Comprimidos.

**Fórmula:** Cada comprimido de Alpranest® 0,5 contiene: Alprazolam 0,5 mg; lactosa 131,25 mg; y otros excipientes c.s. Cada comprimido de Alpranest® 1 contiene: Alprazolam 1,0 mg; lactosa 131,25 mg; colorante FD&C N° 6 (Laca) 0,10 mg; y otros excipientes c.s.

**Vía de administración:** Oral

**Acción terapéutica:** Ansiolítico.

**Mecanismo de acción:** El alprazolam es un potenciador del ácido gamma aminobutírico (GABA) y ejerce su acción sobre el SNC al unirse a los receptores estereoespecíficos en los distintos sitios del SNC. Todas las benzodiazepinas causan depresión del SNC relacionadas con la dosis, variando desde un leve deterioro del rendimiento en el trabajo hasta la hipnosis.

**Farmacocinética:** El alprazolam se absorbe en forma completa después de su administración oral y las concentraciones plasmáticas pico se obtienen 1 a 2 horas después de la dosis. Su vida media de eliminación plasmática es de alrededor 11,2 horas en los adultos sanos (rango 6,3 a 26,9 hs) y de 16,2 horas en ancianos sanos. Su eliminación se realiza por biotransformación hepática mediante reacciones oxidativas y glucuronización. El CYP 3A4 podría mediar la oxidación de alprazolam. Sus dos principales metabolitos son alfa - hidroxí - alprazolam que tiene la mitad de la actividad de alprazolam y una benzofenona inactiva. Durante dosis repetidas, su acumulación es mínima. La concentración plasmática estable se alcanza a los pocos días de haber comenzado el tratamiento. Al finalizar el mismo, las concentraciones plasmáticas son subclínicas a las 24hs y desaparecen en 4 o menos días. El alprazolam y sus metabolitos se eliminan principalmente con la orina.

**Indicaciones:** El alprazolam está indicado para el control de los desórdenes de ansiedad o para el alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad. Está indicado en el tratamiento de:

**Ansiedad:** Tratamiento: a corto plazo de los síntomas de ansiedad. Los estados de ansiedad o de tensión asociadas con el estrés de todos los días, usualmente no requieren tratamiento con un ansiolítico. El estado de ansiedad generalizado se caracteriza por una excesiva preocupación o ansiedad en los cuales la persona se ha sentido afectada más de lo debido, por dos o más circunstancias de la vida, durante 6 meses o más. Los síntomas que se manifiestan en estos pacientes son variados. Por lo menos, 6 de los siguientes síntomas deben estar presentes.

**Tensión motora:** temblor, tensión muscular, dolores, pérdida de energía, agitación psicomotora, insomnio, sensaciones de culpa.

**Hiperactividad autonómica:** agitación, palpitaciones, sudoración, sequedad de boca, escalofríos, dificultades en la deglución. **Vigilancia y seguimiento:** perturbaciones cognitivas, dificultad para concentrarse, irritabilidad, sensación de "mente en blanco", excesiva preocupación por el trabajo, inapetencia por excesiva ansiedad, preocupación por caerse o quedarse dormido. Todos estos síntomas no deben acompañarse secundariamente de otros trastornos psíquicos o ser causados por un factor orgánico.

**Estados de pánico:** Alprazolam está indicado para el tratamiento de los estados de pánico, con o sin agorafobia. Los trastornos del pánico se caracterizan por ataques de pánico recurrente. Estos ataques, por lo menos al principio, son inesperados. Luego, algunas situaciones como, manejar un auto o estar en lugares con mucha gente, pueden desencadenarlos. Los ataques de pánico se caracterizan por lo menos por 4 de los siguientes síntomas: disnea, mareos, sensación de desmayo, palpitaciones o taquicardia, sudoración, náuseas, diarrea, precordialgia, dolor de pecho, temor a la muerte, temor a enloquecer. Por lo menos algunos de los síntomas del ataque de pánico deben desarrollarse repentinamente y no debe atribuirse a algún factor orgánico. El ataque de pánico puede estar asociado a algún síntoma de agorafobia. La demostración de la eficacia del alprazolam mediante estudios clínicos sistemáticos se limita a 4 meses para el tratamiento de la ansiedad y de 4 a 10 semanas para los ataques de pánico. A pesar de ello, hay pacientes con estado de pánico que fueron tratados durante 8 meses sin pérdida aparente del beneficio. El médico debe confirmar periódicamente la utilidad del tratamiento en cada paciente individualmente.

**Ansiedad asociada a depresión.**

**Posología:** La dosis debe ser individualizada para el máximo efecto benéfico. Mientras que las dosis diarias habituales citadas a continuación serán las adecuadas para la mayoría de los pacientes, habrá algunos que requerirán dosis superiores. En tales casos, las dosis deben ser incrementadas cuidadosamente para evitar efectos adversos. La dosis debe reducirse gradualmente al abandonar el tratamiento o al disminuir la dosis.

Se sugiere disminuir la dosis diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días.

**Plan de dosis diarias:** La dosis inicial habitual es de 0,25 mg a 0,5 mg, tres veces al día. Esta dosis puede luego ser modificada de acuerdo a las necesidades del paciente hasta una dosis total máxima diaria, de 4 mg administrada en dosis separadas. En pacientes geriátricos, o en presencia de enfermedades debilitantes, la dosis inicial habitual es de 0,25 mg impartida 2 o 3 veces por día. Esta puede ser incrementada gradualmente si es necesario y si es tolerada. Si ocurrieran efectos adversos con la dosis recomendada para iniciar el tratamiento, se recomienda disminuirla.

**Modo de uso:** La administración por vía oral deberá individualizarse para cada paciente, usándose la menor dosis que controle los síntomas.

**Contraindicaciones:** Los comprimidos de alprazolam están contraindicados en pacientes con conocida sensibilidad a esta droga u a otras benzodiazepinas, o cualquier otro componente del producto, insuficiencia pulmonar aguda, glaucoma de ángulo cerrado, miastenia gravis. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

**Reacciones adversas:** Los efectos secundarios de alprazolam se observan al comienzo del tratamiento y habitualmente desaparecen con la continuidad del mismo. En el paciente tratado habitualmente, los efectos secundarios más comunes son debidos a una extensión de la actividad farmacológica del alprazolam, por ejemplo, somnolencia y aturdimiento. Las reacciones adversas informadas, en orden de creciente evidencia, son las siguientes: somnolencia, leve pesadez de cabeza, sequedad bucal, depresión, dolor de cabeza, constipación, diarrea, confusión, náuseas, vómitos e insomnio. Otras raramente observadas son: palpitaciones, taquicardia, congestión nasal, visión borrosa, nerviosismo, hipotensión, rigidez y/o temblor muscular, dermatitis, alergia, vértigo, aumento o pérdida de peso, incremento de la salivación. Al igual que con otras benzodiazepinas, el tratamiento con alprazolam no debe interrumpirse abruptamente. La dosificación deberá disminuirse gradualmente para evitar la posibilidad de aparición de efectos indeseables: distonía, irritabilidad, dificultad de concentración, anorexia, amnesia transitoria o deterioro de la memoria, pérdida de coordinación, fatiga, lenguaje entrecortado, sedación, ictericia, debilidad musculoesquelética, prurito, diplopía, disartria, cambios en la libido, irregularidades menstruales, incontinencia y retención urinaria. Como con todas las benzodiazepinas, pueden ocurrir en raras instancias y de modo casual, reacciones paradójales como estimulación, agitación, ira, incremento de la espasticidad muscular, perturbaciones del sueño, alucinaciones y otros efectos adversos del comportamiento. De ocurrir éstos, se debe abandonar el uso de la droga.

La incidencia de anomalías hematológicas, urinarias y sanguíneas no son consideradas de importancia fisiológica (recuento sanguíneo, hematocrito, albúmina, creatinina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, etc.).

En tratamientos prolongados, se recomienda efectuar periódicos controles sanguíneos, y urinarios.

Se han observado también cambios menores de significado no conocido en los patrones de ECG, habitualmente, actividad rápida de bajo voltaje, en pacientes durante la terapia con alprazolam. Se han reportado casos de hiperprolactinemia en pacientes tratados con alprazolam.

**Abuso y dependencia de drogas:** Dependencia física y psicológica: Se han presentado síntomas de abstinencia de la droga (similares a aquellos manifestados con barbitúricos y/o alcohol) luego de la interrupción abrupta de las benzodiazepinas (estos van 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 de la terapia con alprazolam comprimidos. Se recomienda una cuidadosa supervisión de la dosis (Ver Advertencias y Posología). Los pacientes con antecedentes de apoplejía o epilepsia, a pesar de sus correspondientes terapias contra estos episodios, no deben abandonar abruptamente ningún agente depresor del SNC, incluyendo los comprimidos de alprazolam. Si las benzodiazepinas son usadas en grandes dosis y/o por periodos prolongados, pueden producir dependencia física y psicológica. Los individuos adictos a drogas 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.

**Precauciones y advertencias:** Evaluar la ecuación riesgo - beneficio del tratamiento en los casos de: antecedentes de convulsiones o epilepsia, hipoalbuminemia, miastenia gravis, enfermedades orgánico - cerebrales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, apnea del sueño, antecedentes de abuso de sustancias. El riesgo de dependencia del alprazolam, incluyendo el complejo de síntomas de abstinencia, es más severo en pacientes tratados con dosis altas (más de 4mg diarios) y por periodos de tiempo prolongados (8 a 12 semana) que después de tratamientos de corta duración. En los pacientes con trastornos 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 las dosis prescripta no es suficiente para mantener niveles plasmáticos por encima del rango necesario para prevenir síntomas de abstinencia, recaídas o rebote. En estas condiciones se recomienda acortar el intervalo interdosis. *Los síntomas provocados por discontinuación del tratamiento con alprazolam fueron:* dificultades para la concentración, parestesias, movimientos anormales, sensación de cabeza liviana, calambres y sacudidas musculares, diarrea, náuseas, vómitos, visión borrosa, irritabilidad, disminución del apetito y pérdida de peso. Otros síntomas como ansiedad e insomnio, registrados con frecuencia, se puede atribuir a la reparación de la enfermedad, a un fenómeno rebote o a la abstinencia. En algunos pacientes se han informado síntomas de abstinencia por una rápida disminución de la dosis, razón por la cual se recomienda reducir gradualmente la dosis de alprazolam. Las crisis convulsivas relacionadas con el retiro del alprazolam han sido observadas con una frecuencia muy baja, en pacientes que recibían dosis mayores de 4 mg diarios.

El riesgo es mayor durante las primeras 24 a 72 horas de la suspensión. El tratamiento de las crisis convulsivas por el retiro abrupto de alprazolam, es similar al tratamiento de las convulsiones de cualquier origen. El alprazolam no es efectivo como sustituto de los neurolépticos. Debido a sus efectos depresores sobre SNC, los pacientes tratados con alprazolam deben ser prevenidos de participar en áreas de riesgo o actividades que requieren un alerta mental completa, como operar máquinas o manejar vehículos. Existe riesgo potencial que las benzodiazepinas, pueden presentarse síntomas de abstinencia, desde la disforia y el insomnio hasta un síndrome mayor que incluye calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, temblores y convulsiones. Las personas adictas al alcohol u otras drogas deben ser observadas cuidadosamente cuando reciben alprazolam u otros psicotrópicos. La severidad e incidencia de los síntomas de abstinencia tienen relación con las dosis y duración del tratamiento y ocurren más frecuentemente después de descensos rápidos o supresión brusca del medicamento. Eventualmente, se hace necesario reinstalar el tratamiento con alprazolam a bajas dosis para suprimir los síntomas de la abstinencia.

**Información para el paciente:** Se debe garantizar la segura y efectiva administración de benzodiazepinas, la información e instrucciones siguientes deben ser dadas a los pacientes:

1. Informar al médico sobre consumo de alcohol y/o medicinas que esté tomando en ese momento, incluyendo fármacos que pueda comprar sin prescripción. No debe ingerirse alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas.
2. No se recomienda su uso durante el embarazo. Por ello, informar al médico si está embarazada, o si planea tener un hijo, o si queda embarazada durante la administración de la medicación.
3. Informar al médico si está amamantando.
4. No manejar un automóvil u operar maquinarias potencialmente peligrosas, hasta no asegurarse cómo se comporta con la medicación.
5. Si las benzodiazepinas son administradas en grandes dosis y/o por períodos extensos pueden producir habituación y/o dependencia emocional y física. Por lo tanto, no aumentar la dosis aunque se piense que la droga no produce efecto, sin antes consultar al médico.
6. No discontinuar abruptamente o disminuir la dosis del medicamento, sin consultar al médico, ya que pueden manifestarse síntomas de abstinencia de la droga.

**Información adicional para los trastornos de pánico:** Cuando se utilizan dosis mayores a 4 mg/día que pueden requerirse para su tratamiento, el alprazolam puede provocar severa dependencia física. En todos los casos es importante que su médico la ayude a discontinuar la medicación en forma cuidadosa y segura para evitar ser tratado por demás.

Además, con la utilización del medicamento durante períodos más largos y con dosis más altas de 4 mg/día se incrementarían los síntomas de abstinencia cuando se discontinúa la medicación. Pueden aparecer convulsiones especialmente si la dosis se reduce muy rápidamente o si se discontinúa la medicación muy abruptamente. Las convulsiones pueden poner en peligro su vida.

**Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad:** No fueron observadas evidencias sobre el potencial carcinogénico en ratas durante un estudio de 24 meses con alprazolam en dosis 375 veces superior a la dosis usada en humanos. El alprazolam no produjo deterioro de la fertilidad en ratas a dosis de hasta 62,5 veces la dosis usada en humanos. El alprazolam no demostró ser mutagénico, en la prueba de micronúcleo en rata en dosis de hasta 1.200 veces la dosis humana.

**Embarazo:** Las benzodiazepinas pueden potencialmente producir daño fetal cuando se las administra a mujeres embarazadas. El uso de estas drogas es raramente una cuestión de urgencia y dado que la experiencia existente con otras benzodiazepinas presupone que el alprazolam es capaz de producir alteraciones congénitas durante el primer trimestre de embarazo, debe evitarse su administración en ese período. Los infantes expuestos a la acción de las benzodiazepinas durante una etapa avanzada del tercer ciclo de embarazo o durante el trabajo de parto han demostrado padecer alguno de estos signos o síndromes: síndrome del niño flojo o colgante, o síntomas de abstinencia neonatal. Si se utiliza alprazolam durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando alprazolam, la paciente deberá ser advertida sobre el riesgo potencial de dicha medicación sobre el feto.

**Lactancia:** Si bien los niveles de benzodiazepinas, incluyendo los del alprazolam, en la leche materna son bajos, las madres tratadas con alprazolam no deben amamantar.

**Insuficiencia renal y/o hepática:** Se tomarán las precauciones habituales para tratar a los pacientes cuya función renal o hepática se encuentre deteriorada.

**Uso pediátrico:** La seguridad y eficacia de alprazolam en niños y menores de 18 años, no ha sido establecida.

**Restricciones de uso:** Este medicamento se deberá administrar con restricción en pacientes con insuficiencia hepática y renal así como en aquellas personas que refieren cuadros de hipotensión, visión borrosa, vértigo trastornos gastrointestinales, cefalea, discrasias sanguíneas.

**Interacciones:** Las benzodiazepinas, incluyendo el alprazolam, producen efectos depresores adicionales sobre SNC, cuando son co-administrados con otros psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, etanol u otras drogas depresoras del SNC. Se ha informado que la concentración plasmática de imipramina y desipramina se incrementa en un mente, con la concomitante administración de alprazolam en dosis de hasta 4 mg/día.

El significado clínico de estos cambios es desconocido. Aunque las interacciones entre las benzodiazepinas en las pruebas de laboratorio clínico han sido informadas, ocasionalmente, no hay un patrón consistente para una droga específica o una prueba específica. Generalmente, no se requiere la realización de estudios de laboratorio, especialmente en personas sanas.

Interacciones del alprazolam con drogas que inhiben el metabolismo, vía citocromo P 450 3A, de posible importancia clínica cuando se las administra en conjunto:

**Fluoxetina:** La administración conjunta de fluoxetina y alprazolam aumenta las concentraciones plasmáticas máximas del alprazolam en un 46%, disminuye el clearance en un 21%, incrementa la vida media en un 17% y disminuye el rendimiento psicomotor.

**Propoxifeno:** La administración conjunta de propoxifeno y alprazolam disminuye la concentración plasmática de alprazolam en alrededor del 6%, retarda la eliminación en un 38% e incrementa la vida media del mismo en un 58%.  
**Anticonceptivos orales:** La administración conjunta de anticonceptivos con alprazolam aumenta la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 18%, disminuye la eliminación en alrededor de un 22% e incrementa la vida media en un 29%.

**Nefazodona:** Duplica la concentración plasmática máxima de alprazolam.

**Fluvoxamina:** Duplica la concentración plasmática máxima de alprazolam, disminuye la eliminación en un 49% e incrementa la vida media en un 71% y disminuye el rendimiento psicomotor.

**Cimetidina:** Aumenta la concentración plasmática máxima de alprazolam en un 86%, disminuye la eliminación en alrededor de un 42% e incrementa la vida media en un 16%.

Las interacciones entre los Inhibidores de las Proteasas del HIV (ritonavir) y el alprazolam son complejas y tiempo dependientes. Bajas dosis de ritonavir han dado como resultado grandes alteraciones en el clearance de alprazolam, prolongada eliminación por aumento de la vida media del compuesto y aumento de los efectos clínicos de dicha medicación. Sin embargo, cuando se producen prolongadas exposiciones al ritonavir, el complejo de inducción CYP3A compensa esta inhibición. Esta interacción podría requerir un ajuste de dosis o discontinuar el tratamiento con alprazolam. Otras benzodiazepinas que inhiben al citocromo P450 3A cuyo metabolismo es semejante al alprazolam. Se debe tener precaución cuando se administra alprazolam en conjunto con: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos del tipo de la eritromicina y claritromicina y con jugo de frutas. Los datos extraídos de estudios in-vitro con alprazolam sugirieron una posible interacción con sertralina y paroxetina. Los datos extraídos de estudios in-vitro con otras benzodiazepinas sugirieron una posible interacción con: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipina y nifedipina.

**Sobredosis:** Las manifestaciones por sobredosis de alprazolam incluyen somnolencia, confusión, alteración en la coordinación motora, alteración en el habla (saltarse palabras), coma y depresión respiratoria. No se han observado secuelas serias, excepto cuando se administran otras drogas o etanol, en forma concomitante con alprazolam. El tratamiento por sobredosis consiste primariamente en medidas de soporte de la función respiratoria y cardiovascular. La utilidad de la diálisis como medida terapéutica no ha sido determinada. El flumazenil, un antagonista específico de los receptores para benzodiazepinas está indicado para la reversión total o parcial de la sedación producida por benzodiazepinas y puede utilizarse cuando 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. El flumazenil puede provocar convulsiones en pacientes bajo tratamiento prolongado con benzodiazepinas y en los casos de sobredosis de antidepressivos tricíclicos. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes tratados con flumazenil para evitar la depresión respiratoria, y otros efectos residuales de las benzodiazepinas durante un período adecuado luego del tratamiento. Es importante que el médico sea consciente del riesgo del tratamiento con flumazenil, especialmente en pacientes que utilizan benzodiazepinas durante tiempo prolongado y ante la sobredosis de tricíclicos. Se debe leer el prospecto de flumazenil en forma completa antes de su utilización. En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós - Tel.: 220 418, Asunción - Paraguay.

**Presentación:** Cajas conteniendo 50 comprimidos

**Condiciones de conservación:** Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

**Condición de Venta:** Venta Bajo Receta Archivada .

Elaborado por

**Laboratorio Pharma Industries S.A.**

Calle N°1 esq. Avda. Pastora Céspedes y S. Antonio  
San Lorenzo, Paraguay - Tel.: (595 21) 520 636.

Para **Pharmanest S.A.**

Autorizado en Paraguay por el M.S.P y B.S.