

# Tensium SL

## Alprazolam 0,5 mg



Expendio bajo receta archivada - Lista IV  
Industria Argentina

### Comprimidos sublinguales

#### FORMULA:

Cada comprimido sublingual contiene: Alprazolam 0,5 mg.  
Excipientes: Ludipress, aspartamo, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, c.s.p. 1 comprimido.

#### ACCION TERAPEUTICA:

Ansiolítico.

#### INDICACIONES:

Ataques de pánico con o sin agorafobia.

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

##### ACCION FARMACOLOGICA

El Alprazolam pertenece a la familia de las 1,4-benzodiazepinas y comparte sus efectos farmacológicos: ansiolítico, sedante, hipnótico, anticonvulsivante, miorrelajante. Los mismos se relacionan presumiblemente con su acción agonista sobre receptores del ácido gamaaminobutírico (GABA), que modulan la apertura de los canales de cloro. FARMACOCINETICA:

La absorción de alprazolam por vía oral es rápida e independiente de la dosis. El pico plasmático se observa entre la hora y las 2 horas de la toma. Su biodisponibilidad es del 80% como mínimo. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis suministrada. Cuando se administra por vía sublingual una dosis de 0,5 mg de alprazolam, esta droga alcanza niveles plasmáticos más precoces que por la vía oral.

*In vitro*, el alprazolam se une en un 80% a las proteínas plasmáticas, principalmente a las albúminas. La vida media de eliminación plasmática es de 12 a 15 hs.

Alprazolam sufre biotransformación hepática, con producción de benzofenona y de alfa-hidroxi-Alprazolam, este último con la mitad de la actividad biológica de alprazolam y una vida media comparable. 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. Alprazolam y sus metabolitos se excretan por vía urinaria en un 80%.

Se han registrado cambios en los parámetros farmacocinéticos de pacientes ancianos, obesos, alcohólicos, con insuficiencia hepática y renal, en las mujeres sanas que reciben anticonceptivos orales y en los tratados con cime-

tidina, en todos los casos se registró una prolongación de la vida media promedio del alprazolam (En ancianos sanos: 16,3 horas (rango: 9-26,9 horas, n=16); en pacientes con trastornos hepáticos por alcoholismo: 19,7 horas (5,8 y 65,3 horas, n=17), en pacientes obesos: 21,6 horas (entre 9,9 y 40,4 horas, n=12).

#### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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

*Posología orientativa:* comenzar el tratamiento con un comprimido de Tensium SL 2 ó 3 veces al día. Si fuera necesario la dosis puede elevarse, sin superar la dosis de 4 mg diarios, en dosis divididas. Si se presentan efectos secundarios con la dosis inicial, ésta puede ser disminuida.

*Pacientes debilitados o ancianos:* se aconseja comenzar el tratamiento con un comprimido de Tensium SL, 2 veces al día y elevar la posología en función de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

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.

*Disminución de la dosis o suspensión del tratamiento:* debe realizarse progresiva y lentamente. Se sugiere realizar disminuciones de la dosis diaria en no más de 0,5 mg cada 3 días, requiriéndose en algunos casos una reducción aún más lenta.

*Modo de administración:* A efectos de lograr la rapidez de acción propia de la vía sublingual se recomienda:

- Colocar el comprimido de Tensium SL debajo de la lengua.
- Mantenerlo durante por lo menos 5 (cinco) minutos.
- Evitar la deglución antes de transcurrido dicho tiempo.

#### CONTRAINDICACIONES:

El producto se halla contraindicado en pacientes con conocida susceptibilidad al alprazolam u otras benzodiazepinas; en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, pudiendo administrarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto adecuadamente tratados; en pacientes con miastenia gravis; pacientes en coma; menores de 18 años; en pacientes con insuficiencia respiratoria severa o insuficiencia hepática severa (riesgo de encefalopatía); síndrome de apnea del sueño; embarazo y lactancia (Véase PRECAUCIONES).

Está contraindicado el uso concomitante con Ketoconazol e Itraconazol. (Véase *Interacciones medicamentosas*).

#### ADVERTENCIAS:

El producto no es efectivo para el tratamiento de pacientes psicóticos.

*Capacidad para conducir vehículos:* Deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de alprazolam puede influir sobre la capacidad de reacción.

*Dependencia y Riesgo de reducción de dosis:*

Alprazolam es una sustancia controlada, como todas las benzodiazepinas puede generar potencialmente un fenómeno de

tolerancia y dependencia a posteriori.

Aún después de la administración a corto plazo, a la dosis recomendada para el tratamiento de los trastornos de ansiedad (por ejemplo, 0,75 a 4 mg por día), existe cierto riesgo de dependencia física y psicológica al alprazolam. Por tal motivo el alprazolam debe ser administrado en forma cuidadosa en pacientes con reconocida predisposición al abuso de drogas. La disminución rápida de la dosis o la suspensión abrupta de su administración puede provocar, al igual que con otras benzodiazepinas, la aparición de síntomas de abstinencia (similares a aquellos producidos por barbitúricos y alcohol). Estos comprenden desde disforia leve e insomnio hasta un síndrome severo que incluye calambres musculares o abdominales, vómitos, sudoración, temblor y convulsiones. Si bien ocurren generalmente en aquellos casos en que la dosis suministrada es elevada y/o en tratamientos prolongados, también se han verificado tras cortos lapsos de tratamiento y con dosis en el rango recomendado y cuando la reducción de la dosis es planeada o inadvertida (ej. olvido de paciente). Por ello se aconseja una suspensión gradual del tratamiento (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

El riesgo de dependencia al alprazolam, incluyendo el complejo de síntomas de abstinencia, se incrementa en pacientes tratados con dosis altas (más de 4 mg diarios) y por períodos prolongados (8 a 12 semanas). Sin embargo, en estudios post-marketing en los que se evaluó la discontinuación del fármaco en pacientes con trastornos de pánico, la duración del tratamiento (3 meses vs. 6 meses) no influyó en la capacidad de los pacientes para disminuir la dosis a cero; pero aquellos pacientes tratados con dosis mayores a 4 mg/día tuvieron más dificultad en disminuir la dosis que los pacientes tratados con dosis menores a 4 mg/día.

*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 síntomas depresivos mayores primarios y secundarios 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.

En estudios randomizados placebo-controlados en los que se evaluaron los efectos de la discontinuación en pacientes con trastornos de pánico fueron identificados los siguientes síntomas de abstinencia: percepción sensorial aumentada, concentración disminuida, disosmia, obnubilación, parestesias, calambres musculares, mioclonías, diarrea, visión borrosa, disminución del apetito y pérdida de peso. Otros síntomas tales como ansiedad e insomnio, fueron frecuentemente vistos durante la discontinuación, pero no pudo determinarse si fueron debidos a la enfermedad, por rebote o abstinencia.

*Síntomas de interacción:* En pacientes con trastornos de pánico bajo dosis de mantenimiento con alprazolam se ha reportado ansiedad en las primeras horas de la mañana y la aparición de

sintomatología ansiosa entre dosis. Esto se atribuye 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 entre dosis.

*Estado epiléptico y su tratamiento:*

En pacientes con historia previa de episodios convulsivos o epilepsia no debe reducirse abruptamente la dosis de alprazolam. El riesgo de convulsiones por abstinencia se incrementa con dosis de 4 mg diarios.

Si bien en la mayoría de los casos sólo se ha reportado un episodio convulsivo, también se han descrito convulsiones múltiples y estado epiléptico tras la discontinuación de la terapia con alprazolam.

En estudios clínicos donde las dosis de alprazolam fueron superiores a 4 mg/día por más de 3 meses se observaron convulsiones, atribuibles a alprazolam, luego de la discontinuación de la droga o de la reducción de la dosis, en 8 de 1980 pacientes. Ha habido reportes ocasionales de convulsiones en pacientes que estaban reduciendo gradualmente la dosis. El riesgo parece ser mayor 24-72 horas después de la discontinuación.

#### PRECAUCIONES:

*Manía:* Se han informado episodios de hipomanía y manía asociadas a la administración de alprazolam en pacientes con depresión.

*Suicidio:* Los pacientes que presenten cuadros de depresión severa y/o ideación suicida deben ser cuidadosamente controlados mientras reciben benzodiazepinas. A fin de ejercer un mejor control, las cantidades prescritas deberían ser pequeñas.

*Enfermedad renal, hepática o pulmonar:* En pacientes con disfunción renal o hepática es necesario observar las precauciones habituales. El índice de depuración de alprazolam está disminuido en pacientes con enfermedad hepática alcohólica y en los obesos.

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 alprazolam.

Administrar con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Ha habido raros reportes de muertes en pacientes con enfermedad pulmonar severa poco después de haber iniciado el tratamiento con alprazolam.

*Pacientes geriátricos:* Los ancianos pueden ser más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. Ellos exhiben concentraciones altas de alprazolam debido a una reducción del clearance de la droga comparado con la población más joven. Se han observado, raramente, reacciones paradójales.

En pacientes geriátricos o debilitados, se recomienda administrar la menor dosis efectiva a fin de evitar el desarrollo de ataxia o sobre-sedación (Véase POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

*Empleo pediátrico:* Aun no se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de alprazolam en niños y en menores de 18 años. Debido al potencial riesgo para el feto de las benzodiazepinas,

debe evitarse su administración durante el embarazo. Debe advertirse a las pacientes en edad fértil que en caso de quedar embarazadas durante el tratamiento con alprazolam, deberán comunicarlo de inmediato a su médico para suspender la terapia.

Los estudios en humanos o la investigación post-marketing han demostrado riesgo fetal. Dada la experiencia con otras benzodiazepinas, alprazolam potencialmente podría causar un incremento del riesgo de anomalías congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas.

Se ha informado la aparición de síntomas de retiro del fármaco, flaccidez neonatal y problemas respiratorios en niños nacidos de madres tratadas con benzodiazepinas.

**Lactancia:** Debe asumirse que al igual que otras benzodiazepinas, el alprazolam se excreta en la leche materna. Se recomienda no amamantar si se está recibiendo tratamiento con alprazolam.

#### **Interacciones medicamentosas:**

Se producen efectos depresores aditivos del SNC cuando las benzodiazepinas, como alprazolam, se administran conjuntamente con otros agentes psicotrópicos, anticonvulsivantes, antihistamínicos, hipnóticos, alcohol, analgésicos opioides o con cualquier otra droga depresora del SNC.

Además de la posibilidad de potenciar el efecto depresor sobre el SNC, el uso concurrente de alprazolam a dosis de 4 mg o más por día con imipramina o desipramina puede resultar en aumento de la concentración plasmática de las drogas tricíclicas (31 y 20%, respectivamente).

Cuando carbamazepina y/o rifampicina se administran conjuntamente con benzodiazepinas metabolizadas por el Citocromo P450, como alprazolam, la concentración plasmática y la vida media de eliminación de esta última pueden estar disminuidas por la inducción del metabolismo hepático ejercida por estas drogas.

Se ha comunicado la aparición de colapso acompañado de depresión respiratoria o paro en pacientes recibiendo clozapina concurrentemente con una benzodiazepina por lo que no se recomienda su uso. Algunos médicos recomiendan discontinuar las benzodiazepinas al menos 1 semana antes del inicio del tratamiento con clozapina.

Las benzodiazepinas pueden, en teoría, competir por la glucuronidación hepática con zidovudina (AZT), disminuyendo así el clearance de esta última, con el consecuente aumento de su toxicidad, por lo que cuando se requieran administrar en forma conjunta, deberá controlarse estrechamente la aparición de signos de toxicidad.

La administración concomitante con Cisapride eleva la velocidad de absorción de Alprazolam, pudiendo incrementar su efecto sedante y en consecuencia, alterar la vigilancia.

**Fármacos que pueden inhibir el metabolismo vía citocromo P450 3A:** La etapa inicial en el metabolismo de Alprazolam es la hidroxilación catalizada por el citocromo P450 3A (CYP 3A). Drogas que inhiban esta vía metabólica pueden tener un marcado efecto en el clearance de alprazolam.

Aunque no se dispone de datos de interacción con Alprazolam *in vivo*, Ketoconazol e Itraconazol son potentes inhibidores del CYP 3A y la co-administración de Alprazolam con estas dro-

gas se desaconseja.

La Fluoxetina, el Propoxifeno y los anticonceptivos orales han demostrado ser inhibidores del CYP 3A. En estudios clínicos en los que se administró Alprazolam conjuntamente con alguna de estas drogas se observó elevación de la  $C_{max}$  y de la vida media de Alprazolam, y disminución de su clearance, clínicamente significativos. Se recomienda precaución durante la co-administración de Alprazolam con estas drogas.

**Nefazodona:** la co-administración de nefazodona incrementa 2 veces la concentración de alprazolam.

**Fluvoxamina:** la co-administración de fluvoxamina aproximadamente duplica la concentración plasmática máxima de alprazolam, disminuye el clearance en un 49%, incrementa la vida media en un 71% y disminuye la performance psicomotora.

**Cimetidina:** la co-administración de cimetidina incrementa la  $C_{max}$  de alprazolam en un 86%, disminuye el clearance en un 42% e incrementa la vida media en un 16%.

La información disponible de estudios clínicos con otras benzodiazepinas sugieren una posible interacción entre alprazolam y las siguientes drogas: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrólidos tales como eritromicina y claritromicina, y jugo de pomelo. Información de estudios *in vitro* de alprazolam sugieren una posible interacción con sertralina y paroxetina. Información de estudios *in vitro* de otras benzodiazepinas sugieren una posible interacción con: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicradipina y nifedipina. Se recomienda precaución durante la coadministración de algunas de estas drogas con alprazolam.

Las benzodiazepinas pueden interferir en la captación tiroidea, disminuyendo la recaptación de  $I^{131-123}$ .

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Pueden observarse al inicio del tratamiento y suelen desaparecer en el transcurso del mismo, al interrumpir la medicación, o al disminuir la dosis.

En el paciente tratado habitualmente, los efectos secundarios más comunes son debidos a una extensión de la actividad farmacológica de alprazolam, por ejemplo, somnolencia y aturdimiento.

Los siguientes efectos adversos han sido observados en un estudio clínico placebo controlado de corta duración (de hasta 10 semanas) con dosis de alprazolam de hasta 10 mg/día en pacientes con trastorno de pánico, con o sin agorafobia:

**Con una frecuencia >10% (frecuentes):**

**SNC:** somnolencia, fatiga o cansancio, coordinación alterada, irritabilidad, alteración de la memoria, aturdimiento/mareos, insomnio, cefalea, alteraciones cognitivas, disartria, ansiedad, movimientos involuntarios anormales, disminución de la libido, depresión, estados confusionales.

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

**Cardio-respiratorios:** congestión nasal, taquicardia, dolor torácico.

**Sensoriales:** visión borrosa.

**Cutáneos:** sudoración, erupción cutánea (rash).

**Otros:** aumento o disminución del apetito, dificultad miccional, trastornos menstruales.

**Con una frecuencia entre 1-10%:**

**SNC:** contracciones musculares, incremento en la libido, cambios en la libido (no especificados), debilidad, alteración del tono muscular, síncope, acatisia, agitación, desinhibición, parestesia, locuacidad, trastornos vasomotores, pérdida de sensación de la realidad, anomalías del sueño, miedo, sensación de calor.

**Gastrointestinales:** salivación aumentada.

**Cardio-respiratorios:** hiperventilación, infección de las vías aéreas superiores.

**Sensoriales:** tinnitus.

**Musculosqueléticos:** calambres, rigidez muscular.

**Otros:** disfunción sexual, incontinencia, edema, infecciones no especificadas.

Con menor incidencia se han reportado: convulsiones, alucinaciones, despersonalización, alteración del gusto, diplopía, aumento de bilirrubina y enzimas hepáticas, ictericia.

Como con otras benzodiazepinas, en raras ocasiones pueden presentarse reacciones paradójales (estimulación, espasticidad muscular, trastornos del sueño, alucinaciones y trastornos del comportamiento). De ocurrir esto, debe abandonarse el uso de la droga.

En muchos de los reportes de trastornos de la conducta, los pacientes fueron tratados concomitantemente con otras drogas con acción sobre el SNC y/o presentaban condiciones psiquiátricas subyacentes.

Algunos reportes aislados involucrando un pequeño número de pacientes sugieren que pacientes con trastornos borderline de la personalidad y con antecedentes personales de conducta agresiva, abuso de alcohol y otras sustancias, registran mayor riesgo de padecer estos eventos.

Casos de irritabilidad, hostilidad y pensamientos anormales han sido reportados durante la discontinuación de alprazolam en pacientes con trastornos por estrés postraumático.

En tratamientos prolongados se recomienda efectuar recuentos sanguíneos periódicos y análisis urinario.

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

Otros efectos adversos reportados en asociación con el uso de alprazolam desde su introducción al mercado, con o sin relación con la droga, se incluyen: elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, falla hepática, síndrome de Stevens-Johnson, hiperprolactinemia, ginecomastia y galactorrea.

#### **SOBREDOSIFICACION:**

Las manifestaciones de sobredosis de alprazolam incluyen somnolencia, confusión, alteración de la coordinación, disminución de reflejos y coma.

En todos los casos de sobredosis de la droga, deben ser monitoreadas la respiración, el pulso y la presión sanguínea.

Previa evaluación clínica del paciente, del tiempo transcurrido desde la ingesta, y de la cantidad de tóxicos ingeridos, se decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 min. después del carbón activado). Si se presenta hipotensión está indicado el uso de vasopresores.

Debe administrarse fluidos endovenosos y mantenerse una ventilación adecuada. La diálisis es de valor limitado.

Puede ser de utilidad la administración de Flumazenil para revertir total o parcialmente el efecto sedante. Especialmente en pacientes tratados con Alprazolam durante periodos prolongados, el empleo de Flumazenil se ha asociado con convulsiones.

Previamente a la administración de flumazenil, se deben asegurar la vía intravenosa y la ventilación pulmonar.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:**

(011) 4962-2247/4962-6666.

**Hospital Posadas:**

(011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

- No ingiera alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas
- Informe a su médico si está embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con alprazolam.
- Informe a su médico si está amamantando.
- No conduzca automóviles, ni opere maquinarias peligrosas bajo los efectos de Alprazolam.
- No aumente la dosis sin consultar a su médico.
- No deje de tomar el medicamento abruptamente, ni disminuya la dosis sin consultar a su médico.
- Ante cualquier duda consulte a su médico.

#### **PRESENTACION:**

Envases conteniendo 30 comprimidos sublinguales.



Comprimidos redondos, color blanco, codificados en una cara con "TS" y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

#### **CONSERVACION:**

Mantener a temperatura no superior a 30° C. Proteger de la humedad.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 41.301

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Septiembre 2002



**Baliarda S.A.**  
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires