

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ZOTRAN<sup>®</sup> Comprimidos de desintegración bucal 0.5 mg**  
**ZOTRAN<sup>®</sup> Comprimidos de desintegración bucal 1 mg**  
**(Alprazolam)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZOTRAN<sup>®</sup>

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de desintegración bucal de ZOTRAN<sup>®</sup>, para administración oral, contiene 0,5 ó 1 mg de Alprazolam.

## 3. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Comprimidos de desintegración bucal.

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Manejo del trastorno de ansiedad (una enfermedad que corresponde más cercanamente al diagnóstico de trastorno generalizado de ansiedad dado en el Manual Diagnóstico y Estadístico de la APA [DSM-III-R]) o el alivio a corto plazo de los síntomas de la ansiedad. La ansiedad o tensión asociada con el estrés de la vida diaria usualmente no requiere tratamiento con un ansiolítico. El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por ansiedad excesiva o poco realista, así como preocupación (expectación aprensiva) acerca de dos o más circunstancias de la vida, por un período de seis meses o más, durante el cual la persona ha estado inquieta más días que sin estas preocupaciones. Al menos 6 de los siguientes 18 síntomas a menudo están presentes en estos pacientes:

- *Tensión Motora* (temblor, espasmo o sensación de agitación; tensión, dolores o inflamaciones musculares; inquietud; fatiga (cansancio) fácil).
- *Hiperactividad Autónoma* (disnea o sensación de asfixia; palpitaciones o frecuencia cardiaca acelerada; sudoración o manos frías y húmedas; sequedad de la boca; mareo o sensación de desmayo; náuseas, diarrea u otro malestar abdominal; rubefacción o escalofríos; micción frecuente; dificultad para deglutir o ‘nudo en la garganta’).
- *Vigilancia y Exploración* (sensación de gran nerviosismo o impaciencia; respuesta exagerada al asustarse; dificultad para concentrarse o ‘la mente en blanco’ debido a la ansiedad; dificultad para quedarse o permanecer dormido; irritabilidad). Estos síntomas no deben ser secundarios a otros trastornos psiquiátricos o causados por algún factor orgánico.

• *Ansiedad asociada con depresión*

• *Trastorno de pánico con o sin agorafobia:*

Los estudios que apoyan esta aseveración se realizaron en pacientes cuyos diagnósticos correspondían cercanamente a los criterios DSM-III-R/IV para trastornos de pánico.

El trastorno de pánico es una enfermedad caracterizada por ataques de pánico recurrentes. Los ataques de pánico, al menos inicialmente, son inesperados. Más tarde con el curso de esta alteración ciertas situaciones, por ejemplo, conducir un automóvil o encontrarse en un lugar atestado, pueden asociarse con la aparición de un ataque de pánico. Estos ataques de pánico no son gatillados por situaciones en las que la persona es el foco de atención (como fobia social). El diagnóstico requiere cuatro de estos ataques dentro de un período de cuatro semanas o bien uno o más ataques seguidos por al menos un mes de miedo persistente de sufrir otro ataque. Los ataques de pánico deben caracterizarse por al menos cuatro de los siguientes síntomas: disnea o sensación de asfixia; mareo, sensación de inestabilidad o desmayo; palpitaciones o taquicardia; temblor o conmoción; sudoración; sofocación; náuseas o dolor abdominal; despersonalización o desrealización; parestesia; bochornos o escalofríos; dolor torácico o malestar; miedo de morir; miedo de enloquecer o de hacer algo fuera de control. Al menos algunos de los síntomas de ataque de pánico deben desarrollarse repentinamente y los síntomas de ataque de pánico no deben atribuirse a algunos factores orgánicos conocidos. El trastorno de pánico frecuentemente se asocia con algunos síntomas de agorafobia.

#### 4.2. Posología y método de administración

La dosis óptima se debe individualizar con base en la gravedad de los síntomas y en la respuesta específica de cada paciente. En los pacientes que requieren dosis mayores, la dosificación se debe aumentar con precaución para evitar efectos adversos. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos psicotrópicos requerirán dosis un poco menores que los que se han tratado previamente con tranquilizantes, antidepresivos o hipnóticos menores. En ancianos o en pacientes debilitados, se recomienda seguir el principio general de utilizar la dosis efectiva más baja para evitar el desarrollo de ataxia o sobredosificación.

Recomendaciones para la dosificación de los comprimidos de desintegración bucal de alprazolam se basan en un perfil farmacocinético comparable en sujetos normales que reciben comprimidos de liberación inmediata de alprazolam y comprimidos de desintegración bucal de alprazolam<sup>16</sup>. Se recomienda que los pacientes que requieren dosificación que no puede ser manejada por los comprimidos de desintegración bucal a utilizar los comprimidos de liberación inmediata de alprazolam o la formulación en solución oral.

Los comprimidos de desintegración bucal de alprazolam deben colocarse debajo de la lengua durante al menos dos minutos. Se debe permitir a los comprimidos desintegrarse por completo debajo de la lengua antes de tragar. Los comprimidos de desintegración bucal de alprazolam no deben ser divididos, masticados o ingeridos<sup>16</sup>.

Duración del Tratamiento: Los datos disponibles respaldan la utilización por hasta 6 meses para la ansiedad y la depresión y por hasta 8 meses en el tratamiento del trastorno de pánico.

Interrupción del Tratamiento: Para interrumpir el tratamiento con alprazolam, la dosis se debe reducir lentamente de conformidad con las buenas prácticas médicas. Se sugiere que la dosis diaria de alprazolam se disminuya en no más de 0,5 mg cada 3 días. Algunos pacientes pueden necesitar una reducción de la dosis incluso más lenta (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Utilización Pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad.

<b>Posología Zotran<sup>®</sup> comprimidos de desintegración bucal</b>		
<b>Indicación o Población</b>	<b>Dosis de Inicio Usual (si se presentan efectos secundarios, se debe disminuir la dosis)</b>	<b>Intervalo de Dosis Usual</b>
Ansiedad	0,75 a 1,5 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 4,0 mg al día administrados en dosis divididas
Trastornos de Pánico	0,5 a 1,0 mg administrados al momento de acostarse o 0,5 mg tres veces al día	La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente con aumentos no mayores de 1 mg/día cada 3 a 4 días. Se pueden agregar dosis adicionales hasta que la pauta de tres o cuatro veces al día se alcance.
Pacientes Geriátricos	0,5 a 0,75 mg al día administrados en dosis divididas	0,5 a 0,75 mg/día, administrados en dosis divididas; se pueden aumentar gradualmente si se requiere y tolera.

#### 4.3. Contraindicaciones

ZOTRAN<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o cualquier componente de las formulaciones de estos productos.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.<sup>17</sup>

Se recomienda precaución cuando se están tratando pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

Puede presentarse habituación y dependencia emocional/física con las benzodiazepinas, incluido alprazolam. Como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de dependencia aumenta con el aumento de la dosis y la utilización prolongada, y es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Se han presentado síntomas de abstinencia después de la disminución rápida o interrupción abrupta de las benzodiazepinas incluido alprazolam. Estos pueden variar entre disforia leve e insomnio hasta síndromes mayores que pueden incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y convulsiones. Además, se han presentado crisis epilépticas durante disminuciones rápidas o interrupciones abruptas del tratamiento con alprazolam (ver sección **4.2 Posología y método de administración** – Interrupción del Tratamiento).

Se han asociado trastornos de pánico con los trastornos depresivos mayores primarios y secundarios y aumento de los reportes de suicidio entre los pacientes no tratados. Por lo tanto, se debe tener la misma precaución cuando se utilizan dosis más altas de alprazolam en el tratamiento de pacientes con trastornos de pánico, igual a la que se tiene con la utilización de cualquier psicotrópico para el

tratamiento de pacientes depresivos o de pacientes para los que existe una razón para esperar ideas o planes suicidas ocultos.

La administración a pacientes gravemente deprimidos o suicidas deberá realizarse con precauciones apropiadas y cantidad apropiada de la prescripción.

Se han informado episodios de hipomanía y manía asociados a la administración de alprazolam en pacientes con depresión.<sup>11</sup>

La administración de alprazolam no se ha establecido en ciertos tipos de depresión (ver sección **4.1 Indicaciones Terapéuticas**).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo depresión respiratoria, cuando se coadministran con opioides, el alcohol u otros medicamentos que producen depresión del SNC. (Ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**).<sup>17</sup>

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando alprazolam se administra con medicamentos que interfieren con su metabolismo. Los componentes que inhiben algunas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P4503A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam y aumentar su actividad. Los datos de los estudios clínicos con alprazolam, los estudios *in vitro* con alprazolam y los estudios clínicos con medicamentos metabolizados de forma similar al alprazolam proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para un número de medicamentos. Con base en el grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se realizan las siguientes recomendaciones:

- La coadministración de alprazolam con ketoconazol, itraconazol u otra clase de antimicóticos del tipo azol no se recomienda.
- Se recomienda precaución y consideración de la reducción de la dosis cuando alprazolam se coadministra con nefazodona, fluvoxamina y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando alprazolam se coadministra con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem o antibióticos macrólidos como por ejemplo eritromicina y troleandomicina
- Las interacciones que incluyen los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) y alprazolam son complejas y dependientes del tiempo<sup>1,2</sup>. Las dosis bajas de ritonavir producen gran deterioro de la depuración de alprazolam, prolongan su vida media de eliminación y aumentan los efectos clínicos. Sin embargo, una vez se prolongue la exposición a ritonavir, la inducción de CYP3A contrarresta esta inhibición. Esta interacción requiere un ajuste de la dosis o interrupción de alprazolam.
- Se ha reportado un incremento en las concentraciones de digoxina cuando alprazolam se administra, especialmente en ancianos (> 65 años de edad). Los pacientes, que reciben alprazolam y digoxina, por lo tanto, deberían ser monitoreados por los signos y síntomas relacionados con la toxicidad de digoxina.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los datos relacionados con teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y la conducta después del tratamiento con benzodiazepinas son inconsistentes. Existe evidencia de algunos estudios iniciales con otros miembros de la clase de benzodiazepinas de que la exposición en el útero puede estar asociada con malformaciones. Los estudios posteriores con medicamentos de la clase de las benzodiazepinas no han proporcionado evidencia clara de ningún tipo de defecto. Los niños expuestos a las benzodiazepinas durante finales del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto han reportado la presencia del síndrome de hipotonía infantil o síntomas de abstinencia neonatal<sup>3</sup>. Si alprazolam se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma alprazolam, la paciente deberá evaluarse para establecer el posible peligro para el feto.

##### Lactancia

Los niveles de benzodiazepinas, incluido alprazolam, en la leche materna son bajos<sup>4</sup>. Sin embargo, no se recomienda lactar mientras se estén utilizando benzodiazepinas.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Los pacientes deberán advertirse sobre la utilización de alprazolam mientras conducen vehículos automotores o participan en actividades peligrosas hasta que se haya establecido que no han sido afectados por recibir el medicamento.

#### 4.8. Reacciones adversas

Los eventos adversos, si ocurren, generalmente se observan al inicio del tratamiento y usualmente desaparecen con la utilización continua del medicamento o la disminución de la dosis.

Los efectos adversos asociados con el tratamiento con alprazolam en pacientes que participan en estudios clínicos controlados y con la experiencia post-comercialización fueron los siguientes:

**Tabla de Reacciones Adversas<sup>15</sup>**

Clasificación por Sistema de Órganos	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Infrecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos Endocrinos						Hiperprolactinemia * <sup>5,6</sup>
Trastornos del Metabolismo y Nutrición		Disminución del apetito				
Trastornos Psiquiátricos	Depresión	Estado confusional Desorientación <sup>11</sup> Disminución de libido <sup>11</sup> Ansiedad Insomnio Nerviosismo Aumento de libido*	Manía* <sup>11</sup> (ver sección 4.4 <b>Advertencias y precauciones especiales para su uso</b> ) Alucinaciones* Enojo* Agitación*			Hipomanía* <sup>11</sup> Agresividad* Hostilidad* Pensamiento anormal* Hiperactividad psicomotora*

Trastornos del Sistema Nervioso	Sedación Somnolencia Ataxia Deterioro de la memoria Disartria Mareo Dolor de cabeza	Trastorno de equilibrio <sup>11</sup> Coordinación anormal Problemas de atención Hipersomnia <sup>11</sup> Letargo <sup>11</sup> Temblores	Amnesia			Desequilibrio del sistema nervioso autónomo* Distonia*
Trastornos Oculares		Visión borrosa				
Trastornos Gastrointestinales	Estreñimiento <sup>11</sup> Sequedad bucal <sup>11</sup>	Náuseas <sup>11</sup>				Trastorno gastrointestinal*
Trastornos Hepatobiliares						Hepatitis* <sup>11</sup> Función hepática anormal* Ictericia*
Trastornos de la Piel y Tejidos Subcutáneos		Dermatitis*				Angioedema* <sup>13</sup> Reacción de fotosensibilidad* <sup>14</sup>
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Debilidad muscular			
Trastornos Renales y Urinarios			Incontinencia*			Retención urinaria*
Trastornos del Sistema Reproductivo y mamas		Disfunción sexual*	Menstruación irregular*			
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Fatiga Irritabilidad					Edema Periférico* <sup>13</sup>
Investigaciones		Pérdida de peso Aumento de peso				Aumento de la presión intraocular*

\*Reacciones adversas identificadas post-comercialización

En muchos de los reportes de casos espontáneos de efectos adversos sobre la conducta, los pacientes estaban recibiendo otros medicamentos que actúan sobre el SNC de manera concomitante y/o fueron descritos como pacientes que presentaban condiciones psiquiátricas subyacentes. Los pacientes que presentaban trastorno límite de la personalidad, antecedentes previos de violencia o conductas agresivas o abuso de alcohol o sustancias podrían estar en riesgo de dichos eventos. Se han reportado actos de irritabilidad, hostilidad e ideas intrusivas durante la interrupción de alprazolam en pacientes con trastorno de estrés postraumático.

#### 4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis con alprazolam son extensiones de su acción farmacológica e incluyen somnolencia, habla mal articulada, descoordinación motora, coma y depresión respiratoria <sup>7</sup>. Las secuelas serias son raras a menos que otros medicamentos y/o etanol se hayan estado ingiriendo de forma concomitante <sup>8</sup>. El tratamiento de la sobredosis principalmente es el soporte de la función respiratoria y cardiovascular. El valor de la diálisis no se ha determinado <sup>9</sup>. Se puede utilizar

Flumazenil como adyuvante para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis.<sup>10</sup>

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Los agentes SNC de la clase 1,4 benzodiazepina ejercen presumiblemente sus efectos a través de la unión a receptores estereoespecíficos en varios sitios dentro del sistema nervioso central. Se desconoce su mecanismo exacto de acción. Clínicamente, todas las benzodiazepinas causan una depresión del sistema nervioso central dependiente de la dosis, actividad que varía desde deterioro leve del desempeño del trabajo hasta hipnosis.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración oral, el alprazolam se absorbe fácilmente. Las concentraciones máximas en el plasma aparecen una a dos horas después de la administración. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis administrada. Se observan niveles máximos de 8,0 a 37 ng/mL sobre el rango de dosis de 0,5 a 3,0 mg. Utilizando un ensayo metodológico específico, se ha encontrado en adultos sanos que la vida media de eliminación plasmática promedio del alprazolam es alrededor de 11,2 horas (rango: 6,3-26,9 horas).

Los metabolitos predominantes son  $\alpha$ -hidroxialprazolam y una benzofenona derivada del alprazolam. La actividad biológica del  $\alpha$ -hidroxialprazolam es aproximadamente la mitad de la del alprazolam. El metabolito benzofenona es esencialmente inactivo. Los niveles plasmáticos de estos metabolitos son extremadamente bajos, impidiendo así una descripción farmacocinética precisa. Sin embargo, sus vidas medias parecen ser del mismo orden de magnitud que las del alprazolam. El alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina.

No se ha determinado aún la capacidad del alprazolam para inducir o inhibir los sistemas enzimáticos hepáticos humanos. Sin embargo, en general esta no es una propiedad de las benzodiazepinas. Además, el alprazolam no afectó los niveles de protrombina y warfarina plasmática en voluntarios hombres a los que se les administró warfarina sódica por vía oral.

In vitro, el alprazolam se enlaza (80%) a las proteínas séricas humanas.

Se han informado cambios en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de las benzodiazepinas en una diversidad de estados patológicos, incluyendo el alcoholismo, función hepática deteriorada y función renal deteriorada. También se han demostrado cambios en pacientes geriátricos. Se ha observado en pacientes ancianos sanos una vida media promedio del alprazolam de 16,3 horas (rango: 9,0-26,9 horas, n=16) en comparación con 11,0 horas (rango: 6,3-15,8 horas, n = 16) en pacientes adultos sanos. En pacientes con enfermedad hepática inducida por alcohol, la vida media del alprazolam fluctuó entre 5,8 y 65,3 horas (promedio: 19,7 horas, n=17) en comparación con los pacientes sanos cuya vida media fluctuó entre 6,3 y 26,9 horas (promedio=11,4 horas, n=17). En un grupo de pacientes con obesidad, la vida media del alprazolam fluctuó entre 9,9 y 40,4 horas (promedio= 21,8 horas, n=12) en comparación con los pacientes sanos cuya vida media fluctuó entre 6,3 y 15,8 horas (promedio=10,6 horas, n=12).

### 5.3. Datos de seguridad preclínicos

Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y Efectos Oculares

Alprazolam no fue mutagénico en la prueba *in vitro* de Ames. Alprazolam no produjo aberraciones cromosómicas en ensayos *in vivo* con micronúcleos en ratas a dosis de prueba altas de 100 mg/kg, que equivalen a 500 veces la dosis máxima recomendada diaria para humanos de 10 mg/día.

No se observó ninguna evidencia de potencial carcinogénico durante los estudios de bioensayos de 2 años de alprazolam en ratas a dosis de hasta 30 mg/kg/día (150 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/kg/día) y en ratones a dosis de hasta 10 mg/kg/día (50 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día).

Alprazolam no afectó la fertilidad en ratas a dosis de hasta 5 mg/kg/día, que corresponde a 25 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día.

Cuando las ratas fueron tratadas oralmente con alprazolam a 3, 10 y 30 mg/kg/día (15 a 150 veces la dosis diaria máxima recomendada para los humanos de 10 mg/día) durante 2 años, se observó una tendencia a un aumento relacionado con la dosis en el número de cataratas (hembras) y vascularización en la cornea (machos). Estas lesiones no aparecieron sino hasta después de los 11 meses de tratamiento.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Zotran*<sup>®</sup> *Comprimidos sublinguales 0,5 y 1 mg*: Manitol, povidona, crospovidona, neotamo, saborizante de pomelo SD#7, sílica coloidal anhidra, glicerol dibehenato, talco, estearato de magnesio, c.s.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplica.

### **6.3. Período de eficacia**

36 meses

### **6.4. Condiciones de almacenamiento**

Almacenar a no más de 25°C

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster de cloruro de polivinilo-aluminio-poliamida/papel-poliéster-aluminio, más folleto de información al paciente y sello del estuche.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otros manejos**

No aplica





18781/28092017  
18783/28092017

**Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 9.0**

Para mayor información , se puede contactar con :

**Pfizer Chile S.A.**  
**Depto. Médico.**  
**Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.**  
**Teléfono: 02-22412035**

## 7. REFERENCIAS

1. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI. Alprazolam-ritonavir interaction: implications of product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:335-341.
2. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Extensive impairment of triazolam and alprazolam clearance by short-term low-dose ritonavir: the clinical dilemma of concurrent inhibition and induction (editorial). *Journal Clin Psychopharmacol* 1999;19:293-296.
3. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reproductive Toxicology* 1994;8:461-475.
4. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:231-236.
5. Shioiri T, Kita N, Takahashi S. Two cases of alprazolam-induced hyperprolactinemia in patients with panic disorder. *Int Clin Psychopharmacology* 1996;11:149-152.
6. Zemishlany Z, McQueeney R, Gabriel SM, Davidson M. Neuroendocrine and monoaminergic responses to acute administration of alprazolam in normal subjects. *Neuropsychobiology* 1990;23:124-128.
7. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> edition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE eds. McGraw-Hill, New York, 1995.
8. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. . In Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> edition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE eds. McGraw-Hill, New York, 1995.
9. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning: clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Safety* 1991;6:247-265.
10. The flumazenil in benzodiazepine intoxication multicenter study group. Treatment of benzodiazepine overdose with flumazenil. *Clinical Therapeutics* 1992;14:978-995.
11. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Alprazolam Product Labeling dated 03 December 2010.
13. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Alprazolam Product Labeling dated May 2011.
14. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Alprazolam Product Labeling dated July 2013.
15. 2.5 Clinical Overview to Support Revisions to the Alprazolam Product Labeling dated December 2013
16. A6131024 Phase 1 ICH Study Report: Open-Label Randomized, Single-Dose, 2-Way Crossover Bioequivalence Study Comparing a New Alprazolam Sublingual Tablet Formulation to a Reference Alprazolam Immediate Release Tablet.



18781/28092017  
18783/28092017

17. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Sections 4.4 and 4.5 of the Core Data Sheet, May 2017.