



FRONTAL®

Comprimidos

0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg



**Frontal®
alprazolam**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Frontal®

Nome genérico: alprazolam

APRESENTAÇÕES

Frontal® 0,25 mg, 0,5 mg ou 1,0 mg em embalagens contendo 30 comprimidos.

Frontal® 2,0 mg em embalagem contendo 30 comprimidos + 1 porta-comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg de Frontal® contém o equivalente a 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 2,0 mg de alprazolam, respectivamente.

Excipientes de Frontal® comprimido de 0,25 mg e de 2,0 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício coloidal, amido de milho e estearato de magnésio.

Excipientes de Frontal® comprimido de 0,5 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício coloidal, amido de milho, estearato de magnésio e corante amarelo crepúsculo.

Excipientes de Frontal® comprimido de 1,0 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício coloidal, amido de milho, estearato de magnésio, corante vermelho eritrosina e corante azul índigo carmin.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Frontal® (alprazolam) é indicado no tratamento de transtornos de ansiedade.

Frontal® não deve ser administrado como substituição do tratamento apropriado de psicose.

Os sintomas de ansiedade podem variavelmente incluir: ansiedade, tensão, medo, apreensão, intranquilidade, dificuldades de concentração, irritabilidade, insônia e/ou hiperatividade neurovegetativa, resultando em manifestações somáticas variadas.

Frontal® também é indicado no tratamento dos transtornos de ansiedade associados com outras manifestações, como a abstinência ao álcool.

Frontal® também está indicado no tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, cuja principal característica é a crise de pânico não esperada, um ataque súbito de apreensão intensa, medo ou terror.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Transtornos de Ansiedade

Frontal® foi comparado ao placebo em estudos duplo-cegos (doses de até 4 mg/dia) em pacientes com um diagnóstico de ansiedade ou ansiedade associada a sintomas de depressão. Frontal® foi significativamente melhor do que o placebo para cada período de avaliação destes estudos de 4 semanas, conforme a observação de vários instrumentos psicométricos, como a Escala de Impressão Clínica Global do Médico, Escala de Hamilton de Ansiedade, Escala de Impressão Clínica Global do Paciente e Escala de Auto-avaliação dos Sintomas.

Transtorno do Pânico

Três estudos de curto prazo (de até 10 semanas), duplo-cegos, controlados por placebo, dão suporte ao uso de Frontal® no tratamento do transtorno de pânico, conforme diagnóstico estabelecido utilizando-se o critério do DSM-III-R para este transtorno.

A dose média de Frontal® foi de 5-6 mg/dia em dois destes estudos, e as doses foram fixadas em 2 e 6 mg/dia no terceiro estudo. Em todos os três estudos clínicos, Frontal® foi superior ao placebo na variável definida como “o número de pacientes com nenhum ataque de pânico” (37 a 83% dos pacientes alcançaram este critério), bem como na variável sobre o escore de melhora global. Em dois destes estudos, Frontal® foi superior ao placebo na mudança do número de ataques de pânico por semana em comparação à linha de base (que variou de 3,3 a 5,2) e também na escala de fobia. Um terceiro subgrupo de pacientes que melhoraram com Frontal® durante o tratamento de curto prazo continuou em um estudo aberto de até 8 meses, sem perda aparente do benefício do medicamento.

Referências bibliográficas

- ELIE, R.; LAMONTAGNE, Y. Alprazolam and Diazepam in the Treatment of Generalized Anxiety. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 4, n. 3, 1984.
- ANDERSCH et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 83, n. 365, p. 18-27, 1984.
- SHEEHAN, D. V.; RAJ, A. B.; HARNETT-SHEEHAN, K.; SOTO, S.; KNAPP, E. The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 88, n.1, p. 1-11.
- LYDIARD, R.; LESSER, I; BALLENGER, J; RUBIN, R.; LARAIA, M.; DUPONT, R. A Fixed-Dose Study of Alprazolam 2 mg, Alprazolam 6 mg, and Placebo in Panic Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 12, n. 2, 1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Frontal® contém alprazolam, de nome químico 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo-(4,3-alfa) (1,4) benzodiazepina, triazolo análogo da classe de 1,4-benzodiazepínicos que atuam no sistema nervoso central. Esses fármacos, presumivelmente, exercem seus efeitos através da ligação com receptores estéreo-específicos em vários locais no sistema nervoso central. O mecanismo de ação exato é desconhecido. Clinicamente, todos os benzodiazepínicos causam um efeito depressor, relacionado com a dose, que varia de um comprometimento leve do desempenho de tarefas à hipnose.

Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração oral, o alprazolam é rapidamente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em 1 a 2 horas após a administração. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas;



dentro do intervalo posológico de 0,5 mg a 3,0 mg, foram observados picos de 8,0 a 37 ng/mL. Com a utilização de uma metodologia de ensaio específico, foi observado que a meia-vida de eliminação plasmática média do alprazolam é de aproximadamente 11,2 horas (variando entre 6,3 – 26,9 h) em adultos saudáveis.

Foram relatadas alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos benzodiazepínicos em uma variedade de doenças, incluindo alcoolismo, insuficiência hepática e insuficiência renal. Também foram demonstradas alterações em pacientes geriátricos. Em indivíduos idosos sadios, foi observado que a meia-vida média do alprazolam é de 16,3 horas (variando de 9,0 – 26,9 horas; n=16), comparado a 11,0 horas (variando de 6,6 – 15,8 horas; n=16) em indivíduos adultos sadios. Em pacientes com doença alcoólica do fígado, a meia-vida do alprazolam variou de 5,8 – 65,3 horas (média de 19,7 horas; n=17); quando comparado a 6,3 – 26,9 horas em indivíduos sadios (média: 11,4 horas; n=17). Em um grupo de indivíduos obesos a meia-vida do alprazolam variou entre 9,9 e 40,4 horas (média de 21,8 horas; n=12); quando comparado a indivíduos sadios, cuja variação foi de 6,3 – 15,8 horas (média de 10,6 horas, n=12).

Devido à semelhança com outros benzodiazepínicos, presume-se que o alprazolam atravesse a placenta e seja excretado pelo leite materno.

Dados de segurança pré-clínica

Mutagênese, Carcinogênese, Fertilidade e Efeitos Oculares

O alprazolam não foi mutagênico no teste de micronúcleo em ratos em doses de até 100 mg/kg, que é uma dose 500 vezes a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada para humanos. O alprazolam também não foi mutagênico no ensaio de eluição alcalina/lesão de DNA ou ensaio de Ames.

Não foram observadas evidências de potencial carcinogênico nos estudos de bioensaio de 2 anos do alprazolam em ratos que receberam doses de até 30 mg/kg/dia (150 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos - 10 mg/dia) e em camundongos que receberam doses de até 10 mg/kg/dia (50 vezes a dose diária máxima recomendada para seres humanos).

O alprazolam não produziu comprometimento da fertilidade em ratos em doses de até 5 mg/kg/dia, que são 25 vezes a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada para humanos.

Quando ratos foram tratados oralmente com alprazolam, 3, 10 e 30 mg / kg / dia (15 a 150 vezes a dose humana máxima recomendada diária de 10 mg / dia) por dois anos, uma tendência para um aumento da dose relacionados no número de catarata (feminino) e vascularização (machos) foi observada. Estas lesões não aparecem até depois de 11 meses de tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Frontal® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a esse fármaco, a outros benzodiazepínicos ou a qualquer componente do produto, e em pacientes portadores de *miastenia gravis* ou glaucoma de ângulo estreito agudo.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Recomenda-se atenção especial no tratamento de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Habituação e dependência emocional/física podem ocorrer com benzodiazepínicos, inclusive com Frontal®. Assim como com todos os benzodiazepínicos, o risco de dependência aumenta com doses maiores e utilização em longo prazo, e é ainda maior em pacientes com história de alcoolismo ou abuso de drogas.

Sintomas de abstinência ocorreram após diminuição rápida ou descontinuação abrupta de benzodiazepínicos, inclusive de Frontal®. Esses sintomas podem variar de leve disforia e insônia a uma síndrome mais importante, que pode incluir cãibras musculares e cólicas abdominais, vômitos, sudorese, tremores e convulsões. Adicionalmente, crises epilépticas ocorreram com a diminuição rápida ou descontinuação abrupta do tratamento com alprazolam (vide item 8. Posologia e Modo de Usar – Descontinuação do Tratamento).

Transtornos do pânico têm sido associados a transtornos depressivos maiores primários e secundários e a relatos aumentados de suicídio entre pacientes não tratados. Dessa forma, deve-se ter cautela quando doses mais altas de alprazolam forem utilizadas no tratamento de pacientes com transtornos do pânico, a exemplo do que ocorre no tratamento de pacientes deprimidos com fármacos psicotrópicos ou naqueles em que há razões para se presumir planos ou pensamentos suicidas ocultos.

A administração a pacientes suicidas ou gravemente deprimidos deve ser realizada com as devidas precauções e com a prescrição de doses apropriadas.

Episódios de hipomania e mania têm sido relatados em associação com o uso de alprazolam em pacientes com depressão.

A utilização de alprazolam não foi estabelecida em certos tipos de depressão (vide item 1. Indicações).



Se Frontal® for combinado a outros agentes psicotrópicos ou anticonvulsivantes, deve-se considerar cuidadosamente a farmacologia dos agentes a serem empregados, particularmente, tratando-se de agentes que possam potencializar a ação dos benzodiazepínicos (vide item 6. Interações Medicamentosas).

O médico deve reavaliar periodicamente a utilidade do medicamento para cada paciente.

Frontal® não deve ser empregado como substituto ao tratamento adequado para psicose (vide item 1. Indicações).

Os pacientes devem ser advertidos para não ingerirem simultaneamente bebidas alcoólicas e outros fármacos depressores do sistema nervoso central durante o tratamento com Frontal® (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Uso durante a Gravidez

Os dados relacionados à teratogenicidade e aos efeitos sobre o desenvolvimento e o comportamento pós-natais após tratamento com benzodiazepínicos são inconsistentes. Existem evidências de alguns estudos iniciais com outros membros da classe dos benzodiazepínicos em que a exposição *in utero* pode estar associada a malformações. Estudos posteriores com fármacos da classe dos benzodiazepínicos não forneceram evidência clara de qualquer tipo de defeito. Há descrições de crianças expostas a benzodiazepínicos durante o fim do terceiro trimestre de gestação ou durante o parto que apresentaram tanto a síndrome da criança hipotônica (floppy infant syndrome) quanto sintomas neonatais de retirada do fármaco. Se Frontal® for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando Frontal®, ela deve ser informada do dano potencial ao feto.

Frontal® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a Lactação

As concentrações de benzodiazepínicos, inclusive de alprazolam, são baixas no leite materno. No entanto, não se deve amamentar durante a utilização de Frontal®.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o uso de alprazolam durante a condução de veículos ou iniciar outras atividades perigosas até que seja provado que eles não se tornem debilitados ao receber o medicamento.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

A segurança e a eficácia de Frontal® em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Recomenda-se cautela ao tratar pacientes com alteração de função renal ou hepática.

Os pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos dos benzodiazepínicos. Eles apresentam elevadas concentrações plasmáticas de alprazolam devido à redução do *clearance* do medicamento quando comparado à população jovem que recebeu a mesma dose. Recomenda-se que a dose seja limitada à menor dose eficaz para evitar o desenvolvimento de ataxia ou hipersedação, que pode ser um problema particular em pacientes idosos, especialmente sensíveis aos efeitos dos benzodiazepínicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os benzodiazepínicos, incluindo o alprazolam, produzem efeitos depressores aditivos do sistema nervoso central, quando coadministrados com álcool ou outros fármacos que produzem depressão do sistema nervoso central.

Podem ocorrer interações farmacocinéticas quando alprazolam é administrado com fármacos que interferem no seu metabolismo. Compostos que inibem determinadas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450 3A4) podem aumentar a concentração de alprazolam e acentuar sua atividade. Os dados obtidos a partir de estudos clínicos com alprazolam, estudos *in vitro* com alprazolam e estudos clínicos com fármacos metabolizados similarmente ao alprazolam mostram interações de variados graus e possibilidade de interação com alprazolam para uma quantidade de fármacos. Baseando-se no grau de interação e no tipo de dados disponíveis, recomenda-se o seguinte:

- a coadministração de alprazolam com cetoconazol, itraconazol e outros antifúngicos azólicos não é recomendada;
- recomenda-se cautela e consideração de redução da dose quando alprazolam é coadministrado com nefazodona, fluvoxamina e cimetidina;
- também se recomenda cautela quando alprazolam é coadministrado com fluoxetina, propoxifeno, anticoncepcionais orais, diltiazem, ou antibióticos macrolídeos como eritromicina e troleandomicina;



- as interações envolvendo inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) e alprazolam são complexas e dependentes do tempo. Baixas doses de ritonavir resultaram em grande alteração do *clearance* de alprazolam, prolongaram sua meia-vida de eliminação e aumentaram seus efeitos clínicos. No entanto, sob exposição prolongada ao ritonavir, a CYP3A4 compensou essa inibição. Essa interação torna necessário um ajuste de dose ou descontinuação do alprazolam.

- aumento nas concentrações de digoxina tem sido reportado quando alprazolam é administrado, especialmente em idosos (> 65 anos de idade). Pacientes que recebem alprazolam e digoxina devem, portanto ser monitorados em relação aos sinais e sintomas relacionados à toxicidade da digoxina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frontal® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Frontal® 0,25 mg, 0,5 mg e 1,0 mg podem ser utilizados por 36 meses a partir da data de fabricação e Frontal® 2,0 mg pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Frontal® 0,25 mg: Comprimidos brancos, elípticos, com vinco central e gravação Frontal 0,25 no verso.

Frontal® 0,5 mg: Comprimidos alaranjados, elípticos, com vinco central e gravação Frontal 0,5 no verso.

Frontal® 1,0 mg: Comprimidos roxos, elípticos, com vinco central e gravação Frontal 1,0 no verso.

Frontal® 2,0 mg: Comprimido em forma de cápsula, com três ranhuras, coloração branca, odor insignificante e gravação U94 em um dos lados.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada comprimido de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 2,0 mg de Frontal® contém o equivalente a 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 2,0 mg de alprazolam, respectivamente.

Uso em Adultos

A dose ótima de Frontal® deve ser individualizada com base na gravidade dos sintomas e na resposta individual do paciente. A dose habitual (vide quadro) é suficiente para as necessidades da maioria dos pacientes. Nos pacientes que requeiram doses mais elevadas, essas devem ser aumentadas com cautela, a fim de evitar reações adversas. Em geral, os pacientes que não tenham sido previamente tratados com medicamentos psicotrópicos necessitarão de doses menores que aqueles previamente tratados com tranquilizantes menores, antidepressivos ou hipnóticos.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia de Frontal® em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Idosos ou Debilitados

Recomenda-se usar a menor dose eficaz para os pacientes idosos ou debilitados para evitar sedação excessiva ou ataxia (vide quadro).

Duração do Tratamento

Os dados disponíveis corroboram a utilização da medicação por até 6 meses para transtornos ansiosos e por até 8 meses no tratamento dos transtornos de pânico.

Descontinuação do Tratamento

Para descontinuar o tratamento com Frontal®, a dose deve ser reduzida lentamente, conforme prática médica adequada. É sugerido que a dose diária de Frontal® seja reduzida em não mais que 0,5 mg a cada 3 dias. Alguns pacientes podem necessitar de redução de dose ainda mais lenta (vide item 5. Advertências e Precauções).

Dosagem Recomendada

Indicação	Dose inicial *	Limites da dose habitual
Transtornos de ansiedade	0,25 mg a 0,5 mg, administrados 3 vezes ao dia	0,5 mg a 4,0 mg ao dia, administrados em doses divididas.
Transtorno do pânico	0,5 mg a 1,0 mg antes de dormir ou 0,5 mg,	A dose deve ser ajustada à resposta do paciente. Os ajustes de dose devem ser aumentados no



	administrados 3 vezes ao dia	máximo 1 mg a cada 3 ou 4 dias. Com Frontal®, doses adicionais podem ser acrescentadas até que seja alcançada uma posologia de 3 ou 4 vezes diariamente. A dose média em um grande estudo multiclinico foi $5,7 \pm 2,27$ mg, com pacientes necessitando, ocasionalmente, de um máximo de 10 mg diariamente.
Pacientes geriátricos ou na presença de condições debilitantes	0,25 mg administrados 2 ou 3 vezes ao dia	0,5 mg a 0,75 mg ao dia, administrados em doses divididas; podem ser gradualmente aumentadas se necessário e tolerado.

*Se ocorrerem efeitos colaterais, a dose deve ser diminuída.

Dose Omitida

Caso o paciente se esqueça de utilizar Frontal® no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos de Frontal®, se presentes, geralmente são observados no início do tratamento e habitualmente desaparecem com a continuidade do tratamento ou diminuição da dose.

Os eventos adversos associados ao tratamento com alprazolam em pacientes participantes de estudos clínicos controlados e em experiências pós-comercialização são os seguintes:

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ $a < 1/10$	Incomum $\geq 1/1\,000$ a < 1/100	Raro $\geq 1/10\,000$ $a < 1/1\,000$	Muito Raro $< 1/10\,000$	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)
Distúrbios endócrinos						Hiperprolactinemia*
Distúrbios da nutrição e do metabolismo		Diminuição do apetite				
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	Estado de confusão, desorientação, diminuição da libido, ansiedade, insônia, nervosismo, aumento da libido* e sensação de cabeça vazia*	Mania* (vide item 5. Advertências e Precauções), alucinações *, raiva *, agitação *pensamentos invasivos *			Hipomania*, agressividade*, hostilidade*, pensamento anormal*, e hiperatividade psicomotora*
Distúrbios do sistema nervoso	Sedação, sonolência. Ataxia, comprometimento da memória, disartria, tontura e cefaleia.	Perturbação do equilíbrio, coordenação anormal, distúrbios de atenção, hipersonia, letargia e	Amnésia			Desequilíbrio autonômico do sistema nervoso * e distonia*

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muito Raro < 1/10 000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)
		tremor.				
Distúrbios oculares		Visão turva				
Distúrbios gastrointestinais	Constipação e boca seca	Náusea				Distúrbios gastrointestinais*
Distúrbios hepatobiliares						Hepatite*, função hepática anormal* e icterícia*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Dermatite*				Angioedema* e reação de fotossensibilidade*
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos			Fraqueza muscular			
Distúrbios urinários e renais			Incontinência urinária*			Retenção urinária*
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama		Disfunção sexual*	Irregularidades menstruais*			
Distúrbios gerais	Fadiga e irritabilidade					Edema periférico*
Investigações		Diminuição do peso e aumento do peso				Aumento da pressão intraocular*

* Reações Adversas identificadas pós-comercialização

Em muitos dos relatos de casos espontâneos de efeitos comportamentais adversos, os pacientes estavam recebendo outros fármacos de ação no sistema nervoso central concomitantemente e/ou tinham doenças psiquiátricas subjacentes. Pacientes que apresentam um distúrbio de personalidade limítrofe, história prévia de comportamento violento ou agressivo ou abuso de bebidas alcoólicas ou outras substâncias podem ser pacientes de risco para esses eventos. Foram relatados casos de irritabilidade, hostilidade e pensamentos invasivos durante a interrupção da administração de alprazolam em pacientes com distúrbio de estresse pós-traumático.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As manifestações de superdose do alprazolam são extensões da sua ação farmacológica e incluem sonolência, fala arrastada, comprometimento da coordenação motora, coma e depressão respiratória. Sequelas graves são raras, exceto quando há ingestão concomitante de outros fármacos e/ou etanol.

Tratamento geral da superdose

Os relatos de superdose de Frontal® são limitados. Como em todos os casos de superdose, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorados. Devem ser instituídas medidas gerais de suporte, juntamente com lavagem gástrica imediata. Devem ser administrados líquidos intravenosos e a permeabilidade das vias aéreas deve ser mantida.

Se ocorrer hipotensão, esta pode ser tratada com vasopressores. O valor da diálise não foi determinado. Como em todos os casos de superdosagem intencional de qualquer fármaco, deve-se ter em mente que múltiplos agentes podem ter sido ingeridos.



O flumazenil, um antagonista específico dos receptores de benzodiazepínicos, está indicado na reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos e pode ser usado em situações em que a superdosagem de benzodiazepínicos foi confirmada ou é presumida. Antes da administração do flumazenil, devem ser instituídas as medidas necessárias para assegurar a permeabilidade das vias aéreas, a ventilação e um acesso intravenoso. O flumazenil destina-se a ser usado como um adjuvante do tratamento apropriado da superdosagem de benzodiazepínicos e não como um substituto. Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados para diagnosticar nova sedação, depressão respiratória e outros efeitos residuais dos benzodiazepínicos durante um período apropriado após o tratamento. O médico deve estar ciente do risco de crise convulsiva em associação ao tratamento com flumazenil, particularmente nos pacientes que recebem, durante períodos prolongados, benzodiazepínicos e na superdosagem de antidepressivos cíclicos. Antes do uso de flumazenil, deve-se consultar a bula completa deste produto.

Estudos em Animais

Quando ratos foram tratados com alprazolam nas doses de 3, 10 e 30 mg/kg/dia (correspondente a 15-150 vezes a dose máxima recomendada para humanos), por via oral, por 2 anos, a tendência para um aumento do número de catarata, relacionado à dose, foi observada em ratas e uma tendência para um aumento da vascularização da córnea, relacionada à dose, foi observada nos animais machos. Estas lesões não surgiram até 11 meses após o início do tratamento.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0131

Farmacêutico responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP n° 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-270 – Itapevi – SP

CNPJ nº 61.072.393/0039-06

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SUJEITA À RETENÇÃO DA RECEITA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

FROCOM_05





FRONTAL® XR

Comprimidos de liberação lenta

0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg



**Frontal® XR
alprazolam**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Frontal® XR

Nome genérico: alprazolam

APRESENTAÇÕES

Frontal® XR 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg em embalagens contendo 30 comprimidos de liberação lenta.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de liberação lenta de Frontal® XR 0,5 mg e Frontal® XR 2,0 mg contém 0,5 mg e 2,0 mg de alprazolam, respectivamente.

Excipientes: lactose, hipromelose 4000 cps, hipromelose 100 cps, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e corante FD&C azul nº 2.

Cada comprimido de liberação lenta de Frontal® XR 1,0 mg contém 1,0 mg de alprazolam.

Excipientes: lactose, hipromelose 4000 cps, hipromelose 100 cps, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Frontal® XR (alprazolam) é indicado no tratamento de estados de ansiedade.

Frontal® XR não deve ser administrado como substituição ao tratamento apropriado de psicose.

Os sintomas de ansiedade podem variavelmente incluir: ansiedade, tensão, medo, apreensão, intranquilidade, dificuldades de concentração, irritabilidade, insônia e/ou hiperatividade neurovegetativa, resultando em manifestações somáticas variadas.

Frontal® XR também é indicado no tratamento dos estados de ansiedade associados a outras manifestações como a abstinência ao álcool.

Frontal® XR também está indicado no tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, cuja principal característica é crise de pânico não esperada, um ataque súbito de apreensão intensa, medo ou terror.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos Clínicos

Transtornos de Ansiedade

Frontal® XR foi comparado ao placebo em estudos duplo-cegos (doses de até 4 mg/dia) em pacientes com um diagnóstico de ansiedade ou ansiedade associada a sintomas de depressão. Frontal® XR foi significativamente melhor do que o placebo para cada período de avaliação destes estudos de 4 semanas, conforme a observação de vários instrumentos psicométricos, como a Escala de Impressão Clínica Global do Médico, Escala de Hamilton de Ansiedade, Escala de Impressão Clínica Global do Paciente e Escala de Autoavaliação dos Sintomas.

Transtorno do Pânico

A eficácia do alprazolam XR no tratamento do distúrbio de pânico foi demonstrada em dois estudos de 6 semanas, controlados por placebo de alprazolam XR em pacientes com distúrbio de pânico.

Em dois estudos de 6 semanas, com dose flexível, controlados por placebo, com pacientes que se enquadravam nos critérios de DSM-III para distúrbio do pânico, os pacientes foram tratados com alprazolam XR em uma dose que variou de 1 a 10mg/dia, sendo tomado uma vez por dia. A eficácia do alprazolam XR foi demonstrada baseando-se nas mudanças em várias medidas de frequência dos ataques de pânico, em várias medidas na Escala de Impressão Clínica Global - *Clinical Global Impression*, e na Escala Geral de Fobia - *Overall Phobia Scale*. De maneira geral, foram sete medidas de eficácia primária nesses estudos, e o alprazolam XR foi superior ao placebo em todas as sete medidas nos dois estudos. A dose média de alprazolam XR na última visita de tratamento foi 4,2 mg/dia no primeiro estudo e 4,6 mg/dia no segundo.

Além disso, dois estudos de 8 semanas, com dose fixa, controlados por placebo, de Alprazolam XR em pacientes com distúrbio do pânico, envolvendo doses fixas de alprazolam XR de 4 e 6 mg/dia, tomadas uma vez ao dia, não mostraram benefício para cada dose de alprazolam XR.

A eficácia em longo prazo de alprazolam XR no distúrbio de pânico não foi sistematicamente avaliada.

Análise da relação entre os resultados do tratamento e sexo não sugeriu nenhuma resposta diferencial baseada no sexo.

Referências bibliográficas:

- SUSMAN, J., KLEE, B. The Role of High-Potency Benzodiazepines in the Treatment of Panic Disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, v. 7, n. 1, p. 5-11, 2005.
- GLADSJO, J. A.; RAPAPORT, M. H.; MCKINNEY, R.; AUERBACH, M; HAHN,T.; RABIN, A.; OLIVER, T.; HAZEN, A.; JUDD, L. Absence of Neuropsychologic Deficits in Patients Receiving Long-Term Treatment With Alprazolam-XR for Panic Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 21, n. 2, p. 131-138, 2001.
- VESTER, J. C.; VOLKERTS, E. R. Clinical Pharmacology, Clinical Efficacy, and Behavioral Toxicity of Alprazolam: A Review of the Literature. *CNS Drug reviews*, v. 10, n. 1, p. 45-76.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ações/Farmacologia Clínica

Frontal® XR contém alprazolam, de nome químico 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo-(4,3-alfa) (1,4) benzodiazepina, triazolo análogo da classe de 1,4-benzodiazepínicos que atuam no sistema nervoso central. Esses fármacos presumivelmente exercem seus efeitos através da ligação com receptores estéreo-específicos em vários locais no sistema nervoso central. Seu mecanismo de ação exato é desconhecido. Clinicamente, todos os benzodiazepínicos causam um efeito depressor, relacionado com a dose, que varia de um comprometimento leve de desempenho de tarefas à hipnose.



Após a administração oral, o alprazolam é facilmente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em uma a duas horas após a administração. Os picos de concentração são proporcionais às doses administradas; dentro do intervalo posológico de 0,5 mg a 3,0 mg, foram observados picos de 8,0 a 37 ng/mL. Com o uso de uma metodologia de ensaio específica, foi observado que a meia-vida de eliminação plasmática média do alprazolam é de aproximadamente 11,2 horas em adultos saudáveis.

Os metabólitos predominantes são o α -hidroxialprazolam e uma benzofenona derivada do alprazolam. A atividade biológica do α -hidroxialprazolam é aproximadamente metade da atividade biológica do alprazolam. O metabólito benzofenona é essencialmente inativo. Os níveis plasmáticos desses metabólitos são extremamente baixos, o que impede a descrição precisa da farmacocinética. Entretanto, suas meias-vidas parecem ter a mesma ordem de magnitude que a do alprazolam. O alprazolam e seus metabólitos são excretados principalmente através da urina.

A capacidade do alprazolam de induzir os sistemas de enzimas hepáticas em humanos ainda não foi determinada. Entretanto, essa não é uma propriedade dos benzodiazepínicos em geral. Além disso, o alprazolam não afetou os níveis plasmáticos de protrombina ou varfarina em voluntários do sexo masculino que receberam a varfarina sódica por via oral.

In vitro, a ligação do alprazolam às proteínas séricas humanas é de 80%.

Foram relatadas alterações na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos benzodiazepínicos em uma variedade de doenças, incluindo alcoolismo, insuficiência hepática e insuficiência renal. Também foram demonstradas alterações em pacientes geriátricos.

Devido à sua semelhança com outros benzodiazepínicos, presume-se que o alprazolam atravesse a placenta e seja excretado pelo leite materno.

A extensão de absorção do alprazolam (medida pela área sob a curva de concentração *versus* tempo) produzida pelos comprimidos de liberação lenta (Frontal® 3 mg, administrados a cada 12 horas) não é diferente da produzida pelos comprimidos de liberação convencional (1,5 mg administrados 4 vezes ao dia). O quociente de flutuação $[(C_{\text{máx}} - C_{\text{min}}) / C_{\text{média}}]$ em estado estável de concentrações de alprazolam produzidas pelos comprimidos de liberação lenta não é diferente daquele produzido pelo comprimido simples e o metabolismo e acúmulo do alprazolam obtido com comprimidos de liberação lenta não são diferentes daqueles produzidos pelo comprimido simples, nessas doses. Além disso, as concentrações de alprazolam aumentam proporcionalmente com a dose, até uma dose de 10 mg de comprimido de liberação lenta. Portanto, a farmacocinética do alprazolam é linear nessa faixa de doses. A comparabilidade dos perfis farmacocinéticos em equilíbrio estável das duas formulações prevê atividade farmacodinâmica idêntica para comprimidos de liberação lenta e comprimidos simples.

Dados de segurança pré-clínica

Mutagênese, Carcinogênese, Fertilidade e Efeitos Oculares

O alprazolam não foi mutagênico no teste de micronúcleo em ratos em doses de até 100 mg/kg, que é uma dose 500 vezes mais elevada que a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada para humanos. O alprazolam também não foi mutagênico no ensaio de eluição alcalina/lesão de DNA ou ensaio de Ames.

Não foram observadas evidências de potencial carcinogênico nos estudos de bioensaio de 2 anos do alprazolam em ratos que receberam doses de até 30 mg/kg/dia (150 vezes mais elevada que a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada para seres humanos) e em camundongos que receberam doses de até 10 mg/kg/dia (50 vezes mais elevada que a dose diária máxima recomendada para seres humanos).

O alprazolam não produziu comprometimento de fertilidade em ratos em doses de até 5 mg/kg/dia, que são 25 vezes mais elevadas que a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada em humanos.

Quando ratos foram tratados oralmente com alprazolam, 3, 10 e 30 mg / kg / dia (15 a 150 vezes a dose humana máxima recomendada diária de 10 mg / dia) por dois anos, uma tendência para um aumento da dose relacionados no número de catarata (feminino) e vascularização (machos) foi observada. Estas lesões não aparecem até depois de 11 meses de tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Frontal® XR é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao alprazolam, a outros benzodiazepínicos ou a qualquer componente do produto. Também é contraindicado a pacientes portadores de *miastenia gravis*. Frontal ® XR pode ser usado em pacientes com glaucoma de ângulo aberto que estão recebendo um tratamento apropriado, mas está contraindicado a pacientes com glaucoma de ângulo estreito agudo.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Habituação (condição relacionada ao consumo repetido de um fármaco, observando-se o desejo de continuar seu uso, mas com pouca ou nenhuma tendência a aumentar a dose) e dependência emocional/física podem ocorrer com benzodiazepínicos, inclusive com Frontal® XR. Assim como com todos os benzodiazepínicos, o risco de dependência aumenta com doses maiores e utilização em longo prazo, e é ainda maior em pacientes com história de alcoolismo ou abuso de drogas.

Analisou-se a descontinuidade do tratamento em um estudo controlado, pós-comercialização, em pacientes com transtorno do pânico. Observou-se que a duração do tratamento (três meses comparados a seis meses) não interferiu na capacidade de redução da dose até zero. Em contrapartida, os pacientes tratados com doses de alprazolam superiores a 4 mg/dia demonstraram maior dificuldade na redução até a dose zero do que aqueles tratados com doses inferiores a 4 mg/dia.

Na maioria dos casos foi relatada apenas uma crise convulsiva. Entretanto, também foram relatadas múltiplas crises convulsivas e estado de mal epilético. Comumente, o tratamento de mal epilético de qualquer etiologia envolve o uso de benzodiazepínicos intravenosos, em combinação com fenitoína ou barbitúricos, manutenção da permeabilidade das vias aéreas e hidratação adequada.

Sintomas de abstinência ocorreram após diminuição rápida ou descontinuação abrupta de benzodiazepínicos, inclusive Frontal® XR. Esses sintomas podem variar de leve disforia e insônia a uma síndrome mais importante, que pode incluir cãibras musculares e cólicas abdominais, vômitos, sudorese, tremores e convulsões. Adicionalmente, crises epilépticas ocorreram com a diminuição rápida ou descontinuação abrupta do tratamento com alprazolam (vide item 8 - Posologia e Modo de Usar – Descontinuação do Tratamento).

Transtornos do pânico tem sido associados a transtornos depressivos maiores primários e secundários e a relatos aumentados de suicídio entre pacientes não tratados. Dessa forma, cautela deve ser tomada quando doses mais altas de alprazolam forem utilizadas no tratamento de pacientes com transtornos do pânico, a exemplo do que ocorre no tratamento de pacientes deprimidos com fármacos psicotrópicos ou naqueles em que há razões para se presumir planos ou pensamentos suicidas ocultos.

A administração a pacientes suicidas ou gravemente deprimidos deve ser realizada com as devidas precauções e com a prescrição de doses apropriadas.

Episódios de hipomania e mania tem sido relatados em associação com o uso de alprazolam em pacientes com depressão.

A utilização de alprazolam não foi estabelecida em certos tipos de transtornos depressivos (vide item 1 - Indicações).

Se Frontal® XR for combinado com outros agentes psicotrópicos ou anticonvulsivantes, deve-se considerar cuidadosamente a farmacologia dos agentes a serem empregados, particularmente, tratando-se de agentes que possam potencializar a ação dos benzodiazepínicos (vide item 6 - Interações Medicamentosas).

A eficácia de Frontal® XR demonstrada por estudo clínico sistemático foi limitada a quatro meses de duração para o tratamento da ansiedade e quatro a dez semanas para o tratamento do transtorno do pânico. Entretanto, os pacientes com o transtorno do pânico foram tratados em um estudo aberto por até oito meses sem perda aparente do benefício.

O médico deve periodicamente reavaliar a utilidade do medicamento para cada paciente.

Recomenda-se que a dose seja limitada à menor dose eficaz, para evitar o desenvolvimento de ataxia ou hipersedação, que pode ser um problema particular em pacientes idosos ou debilitados (vide item 8 - Posologia e Modo de Usar).

As precauções habituais no tratamento de pacientes com insuficiência renal ou hepática ou comprometimento da função pulmonar devem ser observadas.

Foi observada uma velocidade de eliminação sistêmica reduzida do alprazolam (por exemplo, meia-vida plasmática aumentada) em pacientes com hepatopatia alcoólica e pacientes obesos tratados com Frontal® XR (vide item 3 – Característica Farmacológicas).

Foram relatados episódios de hipomania e mania em associação com o uso de Frontal® XR em pacientes com depressão.

Frontal® XR possui um efeito uricosúrico fraco. Embora tenha sido relatado que outros medicamentos com efeito uricosúrico fraco causem insuficiência renal aguda, não foram relatados casos de insuficiência renal aguda atribuíveis ao tratamento com Frontal® XR.

Frontal® XR não é útil no tratamento de pacientes psicóticos e não deve ser empregado como substituto ao tratamento adequado para psicose.

Pela mesma razão, os pacientes devem ser advertidos para não ingerirem simultaneamente bebidas alcoólicas e outros fármacos depressores do sistema nervoso central durante o tratamento com Frontal® XR.



Os pacientes devem ser advertidos sobre o uso de alprazolam durante a condução de veículos ou iniciar outras atividades perigosas até que seja provado que eles não se tornem debilitados ao receber o medicamento.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso durante a Gravidez

Os dados relacionados à teratogenicidade e aos efeitos sobre o desenvolvimento e o comportamento pós-natais após tratamento com benzodiazepínicos são inconsistentes. Existem evidências de alguns estudos iniciais com outros membros da classe dos benzodiazepínicos que exposição *in utero* pode estar associada a malformações. Estudos posteriores com fármacos da classe dos benzodiazepínicos não forneceram nenhuma evidência clara de qualquer tipo de defeito. Há descrições de crianças expostas a benzodiazepínicos durante o fim do terceiro trimestre de gestação ou durante o parto que apresentaram tanto a síndrome da criança hipotônica (*floppy infant syndrome*) quanto sintomas neonatais de abstinência. Se Frontal® XR for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando Frontal® XR, ela deve ser informada do dano potencial ao feto. As pacientes devem ser advertidas de que, se engravidarem durante o tratamento ou pretenderem engravidar, devem discutir com seu médico a possibilidade de interromper a administração do fármaco. Deve-se considerar a possibilidade de a paciente potencialmente fértil estar grávida na época da instituição da terapia.

Frontal® XR é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a Lactação

As concentrações de benzodiazepínicos, inclusive alprazolam, são baixas no leite materno. No entanto, não se deve amamentar durante a utilização de Frontal® XR.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia de Frontal® XR em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os benzodiazepínicos, incluindo o alprazolam, produzem efeitos depressores aditivos do sistema nervoso central, quando administrados concomitantemente com outros medicamentos psicotrópicos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, etanol e outros fármacos que produzem depressão do sistema nervoso central.

Foi relatado que as concentrações plasmáticas de imipramina e desipramina, no estado de equilíbrio dinâmico, aumentam 31% e 20%, respectivamente, quando alprazolam é administrado concomitantemente em doses de até 4 mg/dia. O significado clínico dessas alterações não é conhecido.

Podem ocorrer interações farmacocinéticas quando alprazolam é administrado com fármacos que interferem no seu metabolismo. Compostos que inibem determinadas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450 3A4) podem aumentar a concentração de alprazolam e acentuar sua atividade. Dados obtidos a partir de estudos clínicos com alprazolam, com fármacos metabolizados similarmente ao alprazolam e de estudos *in vitro* mostram interações de variados graus e possibilidade de interação com alprazolam para uma quantidade de fármacos.

Baseando-se no grau de interação e no tipo de dados disponíveis, recomenda-se o seguinte: a coadministração de alprazolam com cetoconazol, itraconazol e outros antifúngicos da classe dos azoís não é recomendada. Aconselha-se cautela e consideração de redução de dose quando alprazolam é coadministrado com nefazodona, fluvoxamina e cimetidina. Também se recomenda cautela quando alprazolam é coadministrado com fluoxetina, propoxifeno, anticoncepcionais orais, sertralina, paroxetina, diltiazem, isoniazida ou antibióticos macrolídeos como eritromicina e troleandomicina. Os dados dos estudos *in vitro* de outros benzodiazepínicos que não o alprazolam, sugerem uma possível interação medicamentosa com os seguintes agentes: ergotamina, ciclosporina, amiadarona, nicardipino e nifedipino. Interções envolvendo inibidores da protease de HIV (por exemplo, ritonavir) e alprazolam são complexas e dependentes do tempo. Doses baixas de ritonavir resultaram num grande prejuízo para o *clearance* de alprazolam, o qual teve sua meia-vida de eliminação prolongada e efeitos clínicos aumentados. No entanto, na exposição prolongada ao ritonavir, a indução do CYP 3A compensou esta inibição. Essa interação requererá um ajuste de dose ou a descontinuação de alprazolam.

Aumento nas concentrações de digoxina tem sido reportado quando alprazolam é administrado, especialmente em idosos (> 65 anos de idade). Pacientes que recebem alprazolam e digoxina devem portanto ser monitorados em relação aos sinais e sintomas relacionados à toxicidade da digoxina.

Recomenda-se cautela durante a administração concomitante de qualquer desses fármacos com o alprazolam.

Interações com Testes Laboratoriais

Embora tenham sido relatadas ocasionalmente interações entre os benzodiazepínicos e os testes laboratoriais empregados comumente, não existe nenhum padrão para um fármaco ou teste específico.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frontal® XR deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas do produto:

Frontal® XR 0,5 mg: comprimido azul redondo convexo, com a inscrição “P&U 57” num dos lados, plano no outro lado.

Frontal® XR 1,0 mg: comprimido branco redondo convexo com a inscrição “P&U 59” num dos lados, plano no outro lado.

Frontal® XR 2 mg: comprimido pentagonal azul com a inscrição “P&U 66” num dos lados, plano no outro lado.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em Adultos

A dose ótima de Frontal® XR deve ser individualizada com base na gravidade dos sintomas e na resposta individual do paciente. A dose habitual (vide quadro) é suficiente para as necessidades da maioria dos pacientes. Nos poucos pacientes que requeiram doses mais elevadas, essas deverão ser aumentadas com cautela, a fim de evitar reações adversas. Quando for necessário o aumento da dosagem diária, deve-se incrementar inicialmente a dose noturna. Em geral, os pacientes que não tenham sido previamente tratados com medicamentos psicotrópicos necessitarão de doses menores que aqueles previamente tratados com ansiolíticos menores, antidepressivos ou hipnóticos ou aqueles que tiveram antecedente de alcoolismo crônico.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia de Frontal® XR em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Idosos ou Debilitados

Recomenda-se que a dose seja limitada à menor dose eficaz para evitar o desenvolvimento de ataxia ou hipersedação que pode ser um problema particular em pacientes idosos, especialmente sensíveis aos efeitos dos benzodiazepínicos (vide quadro).

Descontinuação do Tratamento

Para descontinuar o tratamento com Frontal® XR, a dose deve ser reduzida lentamente, conforme prática médica adequada. É sugerido que a dose diária de Frontal® XR seja reduzida em não mais que 0,5 mg a cada 3 dias. Alguns pacientes podem necessitar de redução de dose ainda mais lentamente (vide item 5 - Advertências e Precauções).

Dosagem Recomendada

Indicação	Dose Inicial Usual*	Intervalo de Dose Usual
Estados de ansiedade	1 mg diariamente em uma ou duas doses	0,5 a 4 mg diariamente, em uma ou duas doses
Transtorno do pânico	0,5 a 1,0 mg administrados na hora de dormir ou 0,5 mg duas vezes ao dia	A dose deve ser ajustada à resposta do paciente, com aumentos não maiores que 1 mg/dia a cada 3 a 4 dias. (Em testes clínicos a dose média de manutenção esteve entre 5 e 6 mg/dia, administrados como uma única dose diária ou divididos em duas doses diárias, com pacientes necessitando, ocasionalmente, de até 10 mg/dia)
Pacientes geriátricos	0,5 a 1 mg diariamente em uma ou duas doses	0,5 a 1 mg/dia; pode ser gradualmente aumentada se necessário e tolerado.

* Se ocorrerem efeitos colaterais a dose deve ser diminuída

Se os comprimidos de Frontal® XR forem administrados uma vez ao dia é preferível que a dose seja administrada pela manhã.

As recomendações de dosagem para Frontal® XR são baseadas no perfil farmacocinético comparativo entre indivíduos normais que receberam Frontal® XR três ou quatro vezes ao dia e aqueles que receberam Frontal® XR duas vezes ao dia.



Dose Omitida

Caso o paciente se esqueça de utilizar Frontal® XR no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais de Frontal® XR, se presentes, geralmente são observados no início do tratamento e habitualmente desaparecem com a continuidade do tratamento ou diminuição da dose.

Os eventos adversos associados ao tratamento com alprazolam em pacientes participantes de estudos clínicos controlados e em experiências pós-comercialização são os seguintes:

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muito Raro < 1/10 000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)
Distúrbios endócrinos						Hiperprolactinemia*
Distúrbios da nutrição e do metabolismo		Diminuição do apetite				
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	Estado de confusão, desorientação, diminuição da libido, ansiedade, insônia, nervosismo, aumento da libido* e sensação de cabeça vazia*	Mania* (Vide item 5. Advertências e Precauções), alucinações*, raiva*, agitação*, *, pensamentos invasivos*			Hipomania*, agressividade*, hostilidade*, pensamento anormal*, e hiperatividade psicomotora*
Distúrbios do sistema nervoso	Sedação, sonolência, ataxia, comprometimento da memória, disartria, tontura e cefaleia	Perturbação do equilíbrio, coordenação anormal, distúrbios de atenção, hipersonia, letargia e tremor	Amnésia			Desequilíbrio autonômico do sistema nervoso* e distonia*
Distúrbios oculares		Visão turva				
Distúrbios gastrointestinais	Constipação e boca seca	Náusea				Distúrbios gastrointestinais*
Distúrbios hepatobiliares						Hepatite*, função hepática anormal* e icterícia*



Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muito Raro < 1/10 000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Dermatite*				Angioedema* e reação de fotossensibilidade*
Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos			Fraqueza muscular			
Distúrbios urinários e renais			Incontinência urinária*			Retenção urinária*
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama		Disfunção sexual*	Irregularidades menstruais*			
Distúrbios gerais	Fadiga e irritabilidade					Edema periférico*
Investigações		Diminuição do peso e aumento do peso				Aumento da pressão intraocular*

* Reações Adversas identificadas pós-comercialização

Outras Reações Adversas de frequência desconhecida: vertigem, síncope, acatisia, rigidez, taquicardia/palpitações, alergia, congestão nasal, crises convulsivas, prurido, diplopia e disartria.

As reações adversas mais comuns em pacientes com transtorno do pânico avaliadas durante estudos clínicos, que foram mais frequentemente observadas do que com placebo, foram: sedação, sonolência, fadiga, ataxia/falta de coordenação e fala pastosa. As reações adversas menos comuns foram: humor alterado, sintomas gastrintestinais, dermatite, problemas de memória, disfunção sexual, comprometimento intelectual e confusão. Também foram relatados tontura, insônia, cefaleia, distúrbio cognitivo, disartria, ansiedade, movimento involuntário anormal, diminuição ou aumento ou alteração (não especificada) da libido, depressão, contração muscular, fraqueza, distúrbios do tônus muscular, síncope, acatisia, desinibição, parestesia, loquacidade, distúrbios vasomotores, sensação de desrealização, anormalidades dos sonhos, medo, sensação de calor, congestão nasal, taquicardia, dor torácica, hiperventilação, infecção das vias aéreas superiores, visão turva, zumbidos, cãibras e rigidez muscular, sudorese, exantema, apetite aumentado ou diminuído, ganho ou perda de peso, dificuldades de micção, distúrbios menstruais, edema, incontinência, infecção, crises convulsivas, despersonalização, alterações do paladar, diplopia, bilirrubina elevada, enzimas hepáticas elevadas e icterícia.

Em muitos dos relatos de casos espontâneos de efeitos comportamentais adversos, os pacientes estavam recebendo outros fármacos de ação no sistema nervoso central concomitantemente e/ou tinham doenças psiquiátricas subjacentes. Se ocorrer algum desses eventos adversos, a administração de alprazolam deve ser interrompida. Relatos publicados isolados que envolveram números pequenos de pacientes sugeriram que os pacientes que apresentam um distúrbio de personalidade limítrofe, história de comportamento violento ou agressivo pregresso ou abuso de bebidas alcoólicas ou outras substâncias, podem ser pacientes de risco para esses eventos. Foram relatados casos de irritabilidade, hostilidade e pensamentos invasivos durante a interrupção da administração de alprazolam em pacientes com distúrbio de estresse pós-traumático.

As frequências das reações adversas em pacientes com transtorno do pânico e em pacientes com distúrbio de estresse pós-traumático não foram estabelecidas.



Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As manifestações de superdosagem do alprazolam são extensões da sua ação farmacológica e incluem sonolência, fala arrastada, confusão, comprometimento da coordenação motora, reflexos reduzidos, coma e depressão respiratória. Sequelas sérias são raras exceto quando há ingestão concomitante de outros fármacos e/ou etanol. Foi relatada a ocorrência de morte associada com doses excessivas de alprazolam, assim como com outros benzodiazepínicos.

Além disso, foram relatadas mortes em pacientes que receberam doses excessivas de uma combinação de um benzodiazepínico isolado, incluindo o alprazolam, e álcool; os níveis de álcool observados em alguns desses casos foram inferiores aos associados habitualmente com relatos de fatalidade induzida por álcool.

Tratamento Geral da Superdosagem

Os relatos de superdosagem de Frontal® XR são limitados. Como em todos os casos de superdosagem, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorados. Devem ser instituídas medidas gerais de suporte, juntamente com lavagem gástrica imediata. Devem ser administrados líquidos intravenosos e a permeabilidade das vias aéreas deve ser mantida.

Se ocorrer hipotensão, pode-se tratar com vasopressores. O valor da diálise não foi determinado. Como em todos os casos de superdosagem intencional de qualquer fármaco, deve-se ter em mente que múltiplos agentes podem ter sido ingeridos.

O flumazenil, um antagonista específico dos receptores de benzodiazepínicos, está indicado na reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos e pode ser usado em situações em que a superdosagem de benzodiazepínicos foi confirmada ou é presumida. Antes da administração do flumazenil, devem ser instituídas as medidas necessárias para assegurar a permeabilidade das vias aéreas, a ventilação e um acesso intravenoso. O flumazenil destina-se a ser usado como um adjuvante do tratamento apropriado da superdosagem de benzodiazepínicos e não como um substituto. Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados para diagnosticar nova sedação, depressão respiratória e outros efeitos residuais dos benzodiazepínicos durante um período apropriado após o tratamento. O médico deve estar ciente do risco de crise convulsiva em associação com o tratamento com flumazenil, particularmente nos pacientes que recebem, durante períodos prolongados, benzodiazepínicos e na superdosagem de antidepressivos cíclicos.

Estudos em Animais

Quando ratos foram tratados com alprazolam nas doses de 3, 10 e 30 mg/kg/dia (correspondente a 15-150 vezes a dose máxima recomendada para humanos), por via oral, por 2 anos, a tendência para um aumento do número de catarata, relacionado à dose, foi observada em ratas e uma tendência para um aumento da vascularização da córnea, relacionada à dose, foi observada nos animais machos. Estas lesões não surgiram até 11 meses após o início do tratamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0131

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado por:

Sanico NV

Turnhout – Bélgica

Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.

Ascoli Piceno – Itália

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

FXRCLL_04





FRONTAL® SL

Comprimidos sublinguais

0,5 mg



**Frontal® SL
alprazolam**

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Frontal® SL

Nome genérico: alprazolam

APRESENTAÇÕES

Frontal® SL de 0,5 mg em embalagens contendo 15 ou 30 comprimidos sublinguais.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO SUBLINGUAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido sublingual de Frontal® SL contém o equivalente a 0,5 mg de alprazolam.

Excipientes: carmelose, essência de pomelo, *debitter*, aspartamo, lactose, povidona, estearilfumarato de sódio e celulose microcristalina.



II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ataques de pânico com ou sem agorafobia. A presença de um transtorno de pânico é frequente no curso de episódios atuais ou anteriores de agorafobia. Entre as características associadas, encontram-se frequentemente sintomas depressivos ou obsessivos, assim como fobias sociais. As condutas de evitação comumente são proeminentes na sintomatologia e certos agorafóbicos manifestam pouca ansiedade dado que chegam a evitar as situações geradoras de fobia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um ensaio clínico realizado no ano de 2003 (aprovado pelo Comitê de Docência e Investigação, Comitê de Ética e ANMAT) se comparou a eficácia e tolerabilidade em curto prazo do alprazolam *versus* placebo, administrados em comprimidos sublinguais de 0,5 mg, como favorecedor do sono em curto prazo e insônia primária ou associado a estados de ansiedade. Foi um ensaio comparativo, multicêntrico, cruzado com concessão aleatória, controle com placebo e duplo cego. Os pacientes efetuaram tratamento com alprazolam sublingual (ALP-SL) durante 8 dias ou com placebo, intermediando 4 dias de lavado entre ambos. A ordem dos tratamentos foi aleatória. Foi avaliada eficácia com: Impressão Geral do Paciente (PGI), Escala Visual Análoga (EVA) e Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Foram avaliados 61 pacientes com idade entre 48 anos e 13 anos, sendo 17 homens e 44 mulheres.

Segundo PGI houve uma melhora de 91,9% com ALP-SL e 36,1% com placebo ($p < 0,01$).

EVA (Basal: $2,72 \pm 1,44$ – ALP-SL: $7,82 \pm 2,0$ – Placebo: $3,86 \pm 2,09$) $p < 0,01$.

PSQI Basal: $13,80 \pm 3,02$ – ALP-SL: $4,26 \pm 2,84$ – Placebo: $11,41 \pm 4,37$) $p < 0,01$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos com relação à tolerabilidade. Como favorecedor do sono ou ansiolítico em curto prazo o alprazolam administrado em comprimidos sublinguais demonstrou ser mais eficaz que o placebo com diferenças estatisticamente significativas.

Em um outro estudo realizado em 2001, foram avaliados 248 pacientes com transtornos de ansiedade, dos quais 65,3% eram do sexo feminino e 34,7% do sexo masculino. Destes 248 pacientes, 78 ingressaram com o diagnóstico de transtorno do pânico com e sem agorafobia. A idade média foi de 37 anos.

A quantidade utilizada de comprimidos sublinguais contendo 0,5 mg de alprazolam foi de $2,93 \pm 0,14$ ($1,5 \text{ mg} \pm 0,05$) por dia por paciente. O tratamento completo foi realizado durante 30 dias.

Foi avaliada a eficácia com: Impressão Clínica Global (CGI), Impressão Geral do Paciente (PGI) e Evolução da escala de Hamilton para ansiedade.

A conclusão do estudo foi que o alprazolam administrado por via sublingual mostrou ser eficaz no controle a curto prazo dos sintomas de ansiedade. A evolução global de tolerabilidade evidenciou que se trata de uma nova forma farmacêutica segura.

Em um outro estudo realizado em 2001 com 12 voluntários sadios, foi administrado 1 mg de alprazolam ou placebo em três ocasiões: (a) alprazolam por via oral e placebo por via sublingual; (b) placebo por via oral e alprazolam por via sublingual; (c) placebo por ambas as vias.

Como conclusão, as medidas da farmacodinâmica demonstraram que alprazolam sublingual e oral produzem sedação, fadiga e redução da velocidade do tempo de reação. Estas modificações foram inicialmente observadas em 30 minutos após a dosagem e duraram até 8 horas.

Em geral as duas vias (sublingual e oral) foram significativamente diferentes do placebo, mas não entre ambas.

A eficácia de alprazolam, para uso prolongado excedendo seis meses, não foi estabelecida por ensaios clínicos sistemáticos. O médico deve periodicamente reavaliar a utilidade do medicamento para o paciente individual.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Os agentes da classe 1,4-benzodiazepinas exercem, presumivelmente, seus efeitos se unindo a receptores estereoespecíficos em locais distintos no Sistema Nervoso Central (SNC). O mecanismo exato de ação ainda é desconhecido. Todos os benzodiazepínicos provocam clinicamente diversos graus de inibição dose-dependente das atividades do SNC, variando de uma leve diminuição da performance até hipnose.

Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração oral, o alprazolam é facilmente absorvido e as concentrações plasmáticas de pico são obtidas em 1 a 2 horas. Os níveis plasmáticos são proporcionais à dose administrada; com doses de 0,5 a 3 mg, obtiveram-se picos de 8 a 37 mg/ml. Quando administrada por via sublingual, uma dose de 0,5 mg de alprazolam atinge níveis plasmáticos mais precoces que por via oral. Os metabólitos predominantes são o α-



hidroxi-alprazolam e uma benzofenona derivada do alprazolam. A atividade biológica do α -hidroxi-alprazolam é, aproximadamente, a metade do Alprazolam. O metabólito benzofenona é, essencialmente, inativo. Os níveis plasmáticos destes metabólitos são extremamente baixos; contudo, suas vidas médias parecem ser da mesma magnitude que a do alprazolam. O alprazolam e seus metabólitos são eliminados, predominantemente, na urina. Ainda não foi determinada a capacidade do alprazolam para induzir os sistemas enzimáticos hepáticos humanos. Entretanto, isto não é uma propriedade dos benzodiazepínicos em geral. Além disso, o alprazolam não afetou os níveis plasmáticos de varfarina ou protrombina em voluntários do sexo masculino, aos quais foi administrado varfarina sódica por via oral. *In vitro*, o alprazolam se une em 80% às proteínas plasmáticas, principalmente às albuminas. O álcool, a insuficiência hepática e a insuficiência renal modificam a farmacocinética do alprazolam. Foram também registradas mudanças em pacientes idosos, obesos, alcoólicos, com insuficiência hepática e renal, nas mulheres sadias tratadas com contraceptivos orais e naqueles tratados com cimetidina, nos quais se registrou um aumento da vida média do alprazolam. Foi observada uma vida média de 16,3 horas em idosos sadios (9 - 26,9 horas, n = 16). Em pacientes com distúrbios hepáticos por alcoolismo, a vida média do alprazolam oscilou entre 5,8 e 65,3 horas (média: 19,7 horas, n = 17). Em um grupo de indivíduos obesos, a vida média do medicamento oscilou entre 9,9 e 40,4 horas (média = 21,8 horas, n = 12). Da mesma forma que com outros benzodiazepínicos, o alprazolam atravessa a barreira placentária, sendo excretado no leite materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Frontal® SL (alprazolam) é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao alprazolam ou outros benzodiazepínicos. Frontal® SL pode ser utilizado em pacientes com glaucoma de ângulo aberto que recebem tratamento adequado, porém está contraindicado no glaucoma de ângulo fechado, na miastenia gravis e em pacientes com insuficiência respiratória descompensada. Síndrome de apneia do sono. É contraindicada a administração conjunta de Frontal® SL com cetoconazol ou itraconazol, visto que estes fármacos afetam significativamente o metabolismo mediado pelo citocromo P450 3A (CYP 3A).

Frontal® SL é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:

Se Frontal® SL for administrado com outros psicotrópicos ou anticonvulsivantes, deverá ser considerada cuidadosamente a farmacologia dos agentes a serem utilizados, particularmente com aqueles compostos que possam potencializar a ação dos benzodiazepínicos. Como ocorre com outros medicamentos psicotrópicos, as precauções comuns com relação à administração do medicamento e à magnitude da prescrição serão indicadas para pacientes extremamente deprimidos ou naqueles com planos ou ideias suicidas. Recomenda-se que a dose seja limitada à mínima efetiva para evitar o desenvolvimento de ataxia ou sedação que pode constituir problema significativo em pacientes idosos ou debilitados. Devem ser tomadas as precauções habituais em pacientes com dano severo da função renal, hepática ou pulmonar. O índice de depuração do alprazolam é diminuído nos pacientes com doença hepática alcoólica e nos obesos. Foram relatados episódios de hipomania e mania associada à administração de alprazolam em pacientes com depressão. O alprazolam tem um fraco efeito uricosúrico. Apesar de existirem relatos que outros fármacos com efeitos uricosúricos fracos possam provocar insuficiência renal aguda, não foram observados casos atribuíveis ao tratamento com Frontal® SL. A administração de benzodiazepínicos agrava os sintomas da miastenia. Recomenda-se sua administração excepcionalmente e sob estrita vigilância.

Recomenda-se acompanhamento no tratamento de pacientes com problemas renais ou hepáticos.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças nem em menores de 18 anos.

Carcinogênese, mutagênese e alteração da fertilidade: não foi observada evidência de potencial carcinogênico em ratos durante um estudo de 24 meses com alprazolam em doses 375 vezes superiores à dose humana. O alprazolam não produziu deterioração da fertilidade em ratos com doses de até 62,5 vezes a dose humana. O alprazolam não se mostrou mutagênico no teste de micronúcleo em ratos, em doses de até 1.200 vezes a dose humana.

Uso durante a Gravidez e Lactação: os benzodiazepínicos podem causar dano potencial ao feto; assim, deve-se advertir à paciente deste possível risco. As pacientes devem ser informadas de que, em caso de gravidez ou de intenção de engravidar durante o tratamento, o médico deve ser comunicado para suspender o tratamento. **Efeitos teratogênicos:** evidência positiva de risco - estudos em humanos, informação investigativa ou pós-marketing demonstraram risco fetal. Ainda assim, os benefícios potenciais do uso do medicamento podem superar o risco



potencial. Por exemplo, o uso do medicamento pode ser aceitável em uma situação com risco de vida ou em uma doença grave, para as quais não possam ser usados ou que sejam ineficazes medicamentos mais seguros. *Efeitos não teratogênicos*: deve ser considerado que um recém-nascido de mãe recebendo benzodiazepínicos pode ter risco de apresentar sintomas de supressão do medicamento durante o período pós-natal. Também foram relatados problemas respiratórios em crianças nascidas de mães que receberam benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos são excretados no leite materno. Foi relatado que a administração crônica de diazepam em mães em período de lactação provoca apatia e perda de peso do bebê. Via de regra, mulheres amamentando não devem ser tratadas com Frontal® SL. Não foi estabelecida a utilidade de Frontal® SL no trabalho de parto ou no parto.

Frontal® SL é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Dependência e reações decorrentes da interrupção do medicamento: existe certo risco de dependência após a administração, em curto prazo, da dose recomendada para o tratamento da ansiedade transitória e dos distúrbios de ansiedade (por exemplo, 0,75 a 4 mg por dia). Certos eventos adversos, alguns dos quais podendo ocasionar risco à vida, são uma consequência direta da dependência física ao alprazolam. Tais eventos incluem um espectro de sintomas de suspensão do medicamento; sendo o mais importante a crise convulsiva. O risco de dependência ao alprazolam, incluindo o complexo de sintomas de abstinência, é mais severo em pacientes tratados com doses altas (mais de 4 mg diárias) e por períodos prolongados (8 a 12 semanas) do que após tratamentos de curta duração.

Importância da dose e os riscos no tratamento dos ataques de pânico: uma vez que o tratamento de ataques de pânico geralmente requer o uso de uma dose diária média superior a 4 mg, o risco de dependência nestes pacientes pode ser maior do que aqueles tratados para ansiedade menos grave. O ataque de pânico foi relacionado com as síndromes depressivas maiores primária e secundária e com uma proporção crescente de suicídios entre pacientes não tratados. Quando se tratar de pacientes deprimidos ou quando existir motivo para suspeita de ideias ou planos suicidas encobertos, deverão ser tomadas as mesmas precauções inerentes ao uso de qualquer outro agente psicotrópico.

Estado epiléptico e seu tratamento: foram observadas crises convulsivas associadas com a interrupção do alprazolam. Na maioria dos casos relatou-se uma crise única; contudo, também foram observadas crises múltiplas e estado epiléptico. Em geral, o tratamento do estado epiléptico de qualquer etiologia envolve a administração de benzodiazepínicos, geralmente por via endovenosa, mais fenitoína ou barbitúricos, manutenção das vias aéreas livres e uma hidratação adequada.

Sintomas entre administrações: nos pacientes com ataques de pânico que recebem doses de manutenção pode surgir ansiedade entre as administrações e ansiedade matutina, circunstância que indica o desenvolvimento de tolerância ou a existência de um intervalo prolongado entre as tomadas. Em ambos os casos acredita-se a dose prescrita não seja suficiente para manter concentrações plasmáticas acima do nível necessário para prevenir sintomas de abstinência, recaídas ou rebote. Nestas situações recomenda-se encurtar o intervalo entre as administrações.

Riscos por redução de dose: os sintomas provocados pela interrupção do medicamento podem ocorrer quando se reduz a dose por qualquer motivo. Isto inclui tanto uma redução planejada, como também a inadvertida (por exemplo, por esquecimento do paciente, quando se é admitido em um hospital, etc.). Portanto, a dose de Frontal® SL deve ser reduzida ou interrompida gradativamente. Frontal® SL não é eficaz no tratamento de pacientes psicóticos e não deve ser utilizado como substituto do tratamento adequado. Devido a seus efeitos depressores sobre o SNC, pacientes tratados com alprazolam devem ser alertados para evitar tarefas de risco ou atividades que requeiram um grau especial de atenção, como operar máquinas ou dirigir veículos. Pela mesma razão, os pacientes devem ser advertidos sobre a ingestão simultânea de álcool e outros medicamentos depressores do SNC durante o tratamento com Frontal® SL. Podem ocorrer, rara e inesperadamente, certas reações paradoxais como irritabilidade, agressividade, excitação, síndrome confusonírica e alucinações.

Não há estudos de Frontal® SL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via sublingual.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Psicotrópicos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, álcool, analgésicos opioides ou outros medicamentos depressores do SNC: os efeitos depressores se potencializam.

Imipramina e desipramina: foram relatados aumentos das concentrações plasmáticas destes medicamentos de 31 e 20%, respectivamente, quando administrados com alprazolam em doses de até 4 mg diárias.



Fluoxetina: aumenta a concentração plasmática máxima do alprazolam em 46%, diminui a depuração em 21% e aumenta a vida média em 17%.

Propoxifeno: diminui a concentração plasmática máxima do alprazolam em 6% e a depuração em 38%, aumentando a vida média em 58%.

Contraceptivos orais: aumentam a concentração plasmática máxima do alprazolam em 18%, diminuem a depuração em 22% e aumentam a vida média em 29%.

Medicamentos que podem influir sobre o metabolismo hepático dos benzodiazepínicos, incrementando seus níveis plasmáticos (vide Contraindicações): a inibição do metabolismo oxidante mediado pelo citocromo P450 pode associar-se a um aumento ou prolongação do efeito sedativo. Dados obtidos de estudos clínicos com benzodiazepínicos sugerem uma possível interação do alprazolam com: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrolídeos (como a eritromicina e a claritromicina), disulfiram, cimetidina e o suco de toranja. Dados de estudos *in vitro* com alprazolam sugerem uma possível interação com sertralina e paroxetina. Dados de estudos *in vitro* com outros benzodiazepínicos sugerem uma possível interação com os seguintes medicamentos: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipina e nifedipina.

Carbamazepina e rifampicina: benzodiazepínicos metabolizados pelo citocromo P450 (como o alprazolam) podem ter a concentração plasmática e a vida média de eliminação diminuídas devido à indução do metabolismo hepático provocada por estes fármacos.

Zidovudina (AZT): benzodiazepínicos podem, em teoria, competir com a zidovudina na glicuronidação hepática, diminuindo assim a depuração desta última, com consequente aumento de sua toxicidade. Apesar das interações entre os benzodiazepínicos nos testes laboratoriais clínicos terem sido relatadas ocasionalmente, não existe um padrão consistente para um fármaco ou um teste específico. As benzodiazepinas podem interferir com as provas de captação tireoidiana, diminuindo a recaptatação e $I_{131-123}$.

Álcool: Bebidas alcoólicas devem ser evitadas durante o tratamento com o produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frontal® SL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimido redondo, biconvexo, liso de coloração branca.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para se obter em forma ótima as vantagens de rapidez de ação da via sublingual recomenda-se:

- Colocar o comprimido de Frontal® SL dentro da cavidade bucal, debaixo da língua.
- Mantê-lo debaixo da língua durante pelo menos 5 (cinco) minutos.
- Evitar a ingestão antes de transcorrer o tempo especificado.

A dose deve ser adaptada, a critério médico, ao quadro clínico do paciente.

Uso em adultos: Como posologia média, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de Frontal® SL 2 ou 3 vezes ao dia, posologia que poderá ser ajustada conforme a evolução do paciente, sem ultrapassar a dosagem de 4 mg diários, em administrações separadas. Caso ocorram efeitos secundários com a dose inicial, esta pode ser diminuída.

Uso em idosos ou debilitados: recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de Frontal® SL 2 vezes ao dia, aumentando-se a posologia quando o quadro clínico necessitar e a tolerância do paciente permitir. Apesar das doses diárias usuais serem adequadas para a maioria dos pacientes, alguns podem necessitar de doses superiores. Nestes casos, as doses devem ser aumentadas cuidadosamente para evitar efeitos adversos. Tanto a diminuição da dose quanto a supressão do tratamento devem ser feitas gradativamente. Sugere-se não diminuir a dose diária em mais de 0,5 mg a cada três dias. Como ansiolítico a dose recomendada é de 0,5 mg a 1 mg antes de dormir.

A via sublingual pode ser complementar à via oral, ou seja, um paciente pode fazer um tratamento de base com Frontal® comprimidos simples e simultaneamente usar comprimidos de Frontal® SL, se desejar um rápido alívio de sua ansiedade ou sofrer de ataque do pânico.

Uso em pacientes com insuficiência renal e hepática: O álcool, a insuficiência hepática e a insuficiência renal modificam a farmacocinética do alprazolam.



Em pacientes com transtornos hepáticos por alcoolismo, a vida média do alprazolam variou entre 5,8 e 65,3 horas (média: 19,7 horas, n=17). Em um grupo de sujeitos obesos, a vida média do fármaco variou entre 9,9 e 40,4 horas (média: 21,8 horas, n=12).

Em pacientes com insuficiência hepática avançada, insuficiência renal, debilitados ou idosos, se sugere iniciar o tratamento com 0,25 mg de Frontal® (comprimidos simples), 2 ou 3 vezes ao dia. Uma vez que o paciente demonstrou tolerância, pode-se começar a administrar o comprimido de Frontal® SL (0,5mg).

Uso em pacientes com insuficiência renal: considerando que o produto é eliminado em sua maior parte por via renal, a dose deve ser ajustada ao grau de incapacidade funcional renal.

Equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica com a substância terapeuticamente ativa: alprazolam 0,5 mg, excipientes q.s.p. 35 mg.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais de Frontal® SL são normalmente observados no início do tratamento e, em geral, desaparecem durante seu transcurso. No paciente tratado habitualmente, os efeitos secundários mais comuns devem-se a uma extensão da atividade farmacológica do alprazolam, tais como sonolência e sensação de “cabeça vazia”.

Reações adversas de alprazolam segundo a incidência estimada, com base em estudos clínicos empregando doses de até 4 mg por dia em distúrbios de ansiedade.

Reações Muito comuns (> 10%):

SNC: sonolência, depressão, cefaleia.

Gastrointestinais: boca seca, constipação e diarreia.

Reações Comuns (> 1/100 e <1/10):

SNC: confusão, insônia, nervosismo, síncope, vertigem, acatisia, sensação de “cabeça vazia”.

Gastrointestinais: náuseas, vômitos, aumento da salivação.

Cardiovasculares: taquicardia, palpitações, hipotensão.

Órgãos dos sentidos: visão turva.

Musculo-esqueléticas: rigidez, tremores.

Cutâneas: dermatite, alergia.

Outras: congestão nasal, aumento ou diminuição do peso.

Reações observadas no tratamento de ataques de pânico com doses de até 10 mg diárias de alprazolam:

Reações Muito comuns (> 10%):

Fadiga ou cansaço, coordenação alterada, irritabilidade, alteração da memória, insônia, alterações cognitivas, disartria, ansiedade, movimentos involuntários anormais, diminuição da libido, estados confusionais, diminuição da salivação, constipação, náuseas/vômitos, diarreia, dor abdominal; congestão nasal, taquicardia, dor torácica; visão turva; sudorese, erupção cutânea (rash); tanto aumento quanto diminuição do apetite e do peso corporal, disúria, distúrbios menstruais.

Reações Comuns (> 1/100 e <1/10):

Contrações musculares, aumento da libido e outras alterações não especificadas, fraqueza, alteração do tônus muscular, síncope, acatisia, agitação, desinibição, parestesias, loquacidade, distúrbios vasomotores, perda da sensação de realidade, anormalidades do sono, medo, sensação de calor; aumento da salivação; hiperventilação, infecção das vias aéreas superiores; acúfenos, cãibras ou rigidez muscular; disfunção sexual, edema, incontinência, infecções não especificadas.

Incomuns (abaixo de 1%):

Descritas com o uso de benzodiazepínicos em geral: distonia, irritabilidade, dificuldade na concentração, anorexia, amnésia transitória ou alterações da memória, perda da coordenação, fadiga, convulsões, sedação, linguagem confusa, icterícia, debilidade muscular, prurido, diplopia, disartria, mudanças na libido, irregularidades menstruais, incontinência e retenção urinária. Associadas ao uso de alprazolam: convulsões, alucinações, despersonalização, alteração do paladar, diplopia, aumento de bilirrubina e enzimas hepáticas, icterícia.

Durante o tratamento com alprazolam podem ocorrer reações paradoxais como irritabilidade, espasticidade muscular, distúrbios do sono, alucinações e outros efeitos adversos da conduta; nestes casos, o uso do produto



deve ser interrompido. Algumas pessoas com distúrbios limítrofes da personalidade e com antecedentes pessoais de conduta agressiva, abuso de álcool ou de outras substâncias, registram maior risco de apresentar estes eventos. A incidência de anormalidades hematológicas, bioquímicas e urinárias não aparenta ser de importância fisiológica (hemograma, hemató crito, albumina, creatinina, bilirrubina, fosfatase alcalina, etc.). Em tratamentos prolongados, recomenda-se realizar controles sanguíneos e urinários periodicamente. Em alguns pacientes tratados com alprazolam foram observadas mudanças menores no eletroencefalograma, comumente atividade rápida de baixa voltagem de significado desconhecido.

Dependência: têm sido observados sintomas de abstinência (similares àqueles manifestados com barbitúricos e/ou álcool) após a interrupção abrupta dos benzodiazepínicos. Estes sintomas podem variar desde uma leve disforia e insônia até uma síndrome maior, que pode incluir cólicas abdominais e musculares, vômitos, suor, tremores e convulsões. Além disso, foram observadas crises diante da diminuição rápida ou abandono abrupto do tratamento com Frontal® SL. Recomenda-se uma cuidadosa supervisão da dose. Pacientes com antecedentes de crise convulsivas ou epilepsia, apesar de seus tratamentos contra estes episódios, não devem abandonar abruptamente nenhum agente depressor do SNC, incluindo o Frontal® SL. Se os benzodiazepínicos são utilizados em doses elevadas e/ou por períodos prolongados, podem produzir dependência física e psíquica. Indivíduos dependentes (a medicamentos e/ou álcool) devem estar sob cuidadosa vigilância quando receberem alprazolam ou outros agentes psicotrópicos, devido à predisposição desses pacientes ao hábito e à dependência.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

As manifestações da superdosagem com alprazolam incluem sonolência, confusão, distúrbios da coordenação, hiporreflexia e coma. Da mesma forma que outros benzodiazepínicos, foram informados óbitos por superdosagens, associados ou não com outros depressores do sistema nervoso central, como o álcool. A DL50 oral aguda em ratos é de 331 - 2.171 mg/kg. Outras experiências em animais mostraram que pode haver colapso cardiopulmonar depois da administração de doses intravenosas maciças de alprazolam (superiores a 195 mg/kg; 2.000 vezes o máximo habitual da dose humana diária). Os animais puderam ser ressuscitados com ventilação mecânica positiva e administração intravenosa de solução de levarterenol. A informação disponível acerca da superdosagem com alprazolam é escassa. As experiências em animais sugeriram que a diurese forçada ou a hemodiálise são provavelmente de pouco valor no tratamento da superdosagem.

Tratamento direcionado inicial da superdosagem: os relatos de superdosagens com alprazolam são limitados. Em todos os casos de superdosagem medicamentosa, deve-se controlar a respiração, o pulso, e a pressão arterial. Depois da cuidadosa avaliação clínica do paciente, da avaliação do tempo transcorrido desde a ingestão ou administração, da quantidade de tóxicos ingeridos ou descartando a contraindicação de certos procedimentos, o profissional decidirá a realização ou não do tratamento geral de resgate: vômito provocado ou lavagem gástrica, carvão ativado, purgante salino (45 a 60 min. depois do carvão ativado). Se ocorrer hipotensão, está indicado o uso de vasopressores. A diálise tem valor limitado no tratamento da superdosagem. O flumazenil é um antagonista específico dos receptores dos benzodiazepínicos, que está indicado para reverter completa ou parcialmente os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, podendo ser utilizado nos casos conhecidos ou suspeitos de superdosagem com benzodiazepínicos. Previamente à administração do flumazenil devem ser garantidas a via intravenosa e a ventilação pulmonar. Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados por um tempo mais prolongado, devido ao risco do retorno da sedação ou da depressão respiratória ou outros efeitos residuais, uma vez que a vida média de eliminação do flumazenil (41 a 79 minutos) é relativamente mais curta que a do alprazolam (11,2 horas). O médico deve considerar que este tratamento também aumenta o risco de desencadear crises convulsivas, especialmente, nos usuários de benzodiazepínicos. Devem ser empregadas medidas gerais de suporte. Devem ser administrados fluidos intravenosos e mantida uma ventilação adequada. Com relação ao controle e tratamento da superdosagem intencional com qualquer medicamento, deve ser considerada a possibilidade de ingestão de múltiplos agentes.

Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0131

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado e embalado por:

Laboratorios Bagó S.A.

La Plata - Buenos Aires – Argentina

Importado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rua Cônego Felipe, 365

CEP: 22.713-010 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ nº 04.748.181/0001-90

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

FSLCSL_02





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/04/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	30/04/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	0,25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 0,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 1 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 2 MG COM CT FR VD AMB X 30 + 1 Porta-Comprimido
27/02/2015	0179620/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	27/02/2015	0179620/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• REAÇÕES ADVERSAS• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS TRANS X 15 0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS TRANS X 30
07/01/2015	0011822/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	07/01/2015	0011822/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP / VPS	0,25 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 0,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 1 MG COM CT BL AL PLAS

FROCOM_05



							<ul style="list-style-type: none">• DIZERES LEGAIS		TRANS X 30 2 MG COM CT FR VD AMB X 30 + 1 Porta-Comprimido
15/09/2014	0765263/14-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	15/09/2014	0765263/14-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?• INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• POSOLOGIA E MODO DE USAR• DIZERES LEGAIS	VP / VPS	0,5 MG COM LIB LENTA CT BL AL/AL X 30 1 MG COM LIB LENTA CT BL AL/AL X 30 2 MG COM LIB LENTA CT BL AL/AL X 30