

Alfron®
(alprazolam)

EMS Sigma Pharma Ltda.

comprimido

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg e 2 mg

Alfron®
alprazolam

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Nome comercial: Alfron®

Nome genérico: alprazolam

APRESENTAÇÕES

Alfron® é apresentado na forma de comprimidos contendo 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg, em embalagens contendo 20, 30 e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: 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 **Alfron®** contém o equivalente a 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 2,0 mg de alprazolam, respectivamente.

Excipientes de **Alfron®** comprimido de 0,25 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício, amido, estearato de magnésio e água purificada.

Excipientes de **Alfron®** comprimido de 0,5 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício, amido, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e água purificada.

Excipientes de **Alfron®** comprimido de 1,0 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício, amido, estearato de magnésio, corante vermelho eritrosina 3, corante azul brilhante e água purificada.

Excipientes de **Alfron®** comprimido de 2,0 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, benzoato de sódio, dióxido de silício, amido, estearato de magnésio e água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

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

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

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

Alfron® 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

O alprazolam 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. O alprazolam 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 alprazolam no tratamento do transtorno de pânico, conforme diagnóstico estabelecido utilizando-se o critério do DSM-III-R para este transtorno. A dose média de alprazolam 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 estudos clínicos, alprazolam 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, alprazolam 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 alprazolam 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

Alfron® 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.

Os metabólitos predominantes são alfa-hidroxi-alprazolam e uma benzofenona derivada do alprazolam. A atividade biológica do alfa-hidroxi-alprazolam 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. Em indivíduos idosos saudáveis, 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 saudáveis. 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 saudáveis (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 saudáveis, 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

Mutagenese, 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

Alfron® 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 **Alfron®**.

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 **Alfron®**.

Esses sintomas podem variar de leve disforia e insônia a uma síndrome mais importante, que pode incluir câibras musculares e cólicas abdominais, vômitos, sudorese, tremores e convulsões.

Adicionalmente, crises epiléticas 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 **Alfron®** 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.

Alfron® 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 **Alfron®** (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 **Alfron®** for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando **Alfron®**, ela deve ser informada do dano potencial ao feto.

Alfron® 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 **Alfron®**.

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 alprazolam 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 CYP3A 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 à sinais e sintomas relacionados à toxicidade da digoxina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Alfron® comprimido deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. O **Alfron®** 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 2,0 mg comprimidos podem ser utilizados 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:

- **Alfron®** 0,25 mg: Comprimido na cor branca, circular e monossectado.
- **Alfron®** 0,50 mg: Comprimido alaranjado, circular e monossectado.
- **Alfron®** 1,0 mg: Comprimido na cor roxo claro, circular e monossectado.
- **Alfron®** 2,0 mg: Comprimido na cor branca, circular e biconvexo.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Cada comprimido de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 2,0 mg de **Alfron®** 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 **Alfron®** 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 alprazolam em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Idosos ou Debitados

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 **Alfron®**, a dose deve ser reduzida lentamente, conforme prática médica adequada. É sugerido que a dose diária de **Alfron®** 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/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 0,5mg, administrados 3 vezes/dia.	A dose deve ser ajustada à resposta do paciente. Os ajustes de dose devem ser aumentados no máximo 1 mg a cada 3 ou 4 dias. Com Alfron® , doses adicionais podem ser acrescentadas até que seja alcançada uma posologia de 3 ou 4 vezes diariamente. A dose média em um grande estudo multi-clínico 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/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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de utilizar **Alfron®** 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 **Alfron®**, 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 e < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 e < 1/100	Raro ≥ 1/10000 e < 1/1000	Muito Raro < 1/10000	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*

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 e < 1/10	Incomum ≥ 1/1 000 e < 1/100	Raro ≥ 1/10000 e < 1/1000	Muito Raro < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)
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 e distonia*			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 *
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

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 alprazolam 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

Registro MS nº 1.3569.0447

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho – CRF-SP nº 22.883

Registrado por: EMS Sigma Pharma Ltda.

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay.

Hortolândia-SP / CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31 - INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS S/A.

Hortolândia-SP.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SUJEITA À RETENÇÃO DA RECEITA. O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

SAC– 0800-191222

www.ems.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/03/2015	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Embalagens contendo 20, 30 e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos.
11/03/2014	N/A	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Embalagens contendo 20, 30 e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos.
06/01/2014	0005257/14-4	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:	VP/VPS	Embalagens contendo 20, 30 e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos.

							9. REAÇÕES ADVERSAS		
17/10/2013	0875643/13-1	(10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE: 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Embalagens contendo 20, 30 e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos.
17/07/2013	0579812/13-4	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Embalagens contendo 20, 30 e 500 (embalagem hospitalar) comprimidos.