



**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 contem 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 n° 2.

Cada comprimido de liberação lenta de Frontal® XR 1,0 mg contem 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, inquietude, 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.

GLADSTON, 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 $[(C_{\text{máx}} - C_{\text{mín}}) / C_{\text{média}}]$ 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 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 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 azóis 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, amiodarona, nicardipino e nifedipino. Interações 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 à 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 comprimido de liberação lenta 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, esmagado, quebrado 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* |
| Distúrbios da | | Dermatite* | | | | Angioedema* e |



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) |
|---|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------------|---|
| pele e tecido subcutâneo | | | | | | 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, câibras 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

Fabricado por:

Sanico NV
Turnhout – Bélgica

Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.
Ascoli Piceno – Itália

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69



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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/01/2014.

FROCLL_03

