

**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[®] 0,25 mg e 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[®] 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[®] 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 ao tratamento apropriado de psicose.

Os sintomas de ansiedade podem variavelmente incluir: 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 a outras condições, 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 ansiedade 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 - gravidade, Escala de Hamilton de Ansiedade, Escala de Impressão Clínica Global - melhora e Escala de auto avaliação dos sintomas.

Transtorno do Pânico

Três estudos de curto prazo (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[®] demonstrou-se 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 três 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 subgrupo de pacientes que melhorou com Frontal[®] durante o tratamento de curto prazo continuou em uma fase aberta de até 8 meses, sem perda aparente do benefício do medicamento.

Referências

1. ELIE, R.; LAMONTAGNE, Y. Alprazolam and Diazepam in the Treatment of Generalized Anxiety. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 4, n. 3, 1984.
2. 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.
3. 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, 1993.
4. 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

Farmacodinâmica

Agentes do sistema nervoso central da classe de 1,4-benzodiazepínicos, presumivelmente, exercem seus efeitos através da ligação com receptores estereó-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 sedação.

Farmacocinética**Absorção**

Após a administração oral, o alprazolam é prontamente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em 1 h a 2 h 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 h (variando entre 6,3 h – 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 saudáveis, foi observado que a meia-vida média do alprazolam é de 16,3 h (variando de 9,0 – 26,9 h; n=16), comparado a 11,0 h (variando de 6,6 – 15,8 h; n=16) em indivíduos adultos saudáveis. Em pacientes com doença alcoólica do fígado, a meia-vida do alprazolam variou de 5,8 – 65,3 h (média de 19,7 h; n=17); quando comparado a 6,3 – 26,9 h em indivíduos saudáveis (média: 11,4 h; n=17). Em um grupo de indivíduos obesos a meia-vida do alprazolam variou entre 9,9 e 40,4 h (média de 21,8 h; n=12); quando comparado a indivíduos saudáveis, cuja variação foi de 6,3 – 15,8 h (média de 10,6 h, n=12).

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

Dados de segurança pré-clínica**Mutagênese**

O alprazolam não foi mutagênico no teste *in vitro* de Ames. O alprazolam não produziu aberrações cromossômicas no ensaio *in vivo* de micronúcleo em ratos até a dose mais elevada testada de 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 diluição alcalina/lesão de DNA ou ensaio de Ames.

Carcinogênese

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 de 10 mg/dia) e em camundongos que receberam doses de até 10 mg/kg/dia (50 vezes a dose diária máxima de 10 mg/kg/dia recomendada para seres humanos).

Fertilidade

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

Efeitos Oculares

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

Efeito de medicamentos anestésicos e sedativos

Pesquisas não-clínicas demonstraram que a administração de medicamentos anestésicos e de sedação que bloqueiam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e/ou potencializam a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) pode aumentar a morte celular neuronal no cérebro e resultar em déficits a longo prazo na cognição e no comportamento de animais juvenis quando administrados durante o período de pico do desenvolvimento cerebral. Com base em comparações entre espécies não-clínicas, acredita-se que a janela de vulnerabilidade do cérebro a esses efeitos correlaciona-se com exposições humanas no terceiro trimestre de gravidez até o primeiro ano de vida, mas pode se estender até aproximadamente 3 anos de idade. Embora exista

informação limitada sobre este efeito com o alprazolam, uma vez que o mecanismo de ação inclui a potencialização da atividade do GABA, um efeito semelhante pode ocorrer. A relevância desses achados não clínicos para o uso em humanos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Frontal[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos, alprazolam, ou a qualquer componente da formulação desse 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

O uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Limitar as dosagens e durações ao mínimo necessário.

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, sendo ainda maior em pacientes com história de alcoolismo ou abuso de substâncias. O abuso de substâncias é um risco conhecido para o alprazolam e outros benzodiazepínicos, e os pacientes devem ser monitorados adequadamente quando receberem alprazolam. O alprazolam pode ser sensível à retirada. Há relatos de mortes relacionadas à superdosagem quando o alprazolam é utilizado com outros depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo opioides, outros benzodiazepínicos e álcool. Esses riscos devem ser considerados ao prescrever ou dispensar alprazolam. Para reduzir esses riscos, a menor quantidade apropriada deve ser usada e os pacientes devem ser aconselhados sobre o armazenamento e descarte adequados do medicamento não utilizado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar, item 9. Reações Adversas e item 10. Superdose).

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 câibras musculares, 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 e item 9. Reações Adversas).

Transtornos do pânico têm sido associados a transtornos depressivos maiores primários e secundários e a relatos crescentes 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 omitidos.

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).

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 aos 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[®] 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os benzodiazepínicos, incluindo o alprazolam, produzem efeitos depressores aditivos no SNC, incluindo depressão respiratória, quando coadministrados com opioides, álcool ou outros fármacos que produzem depressão do sistema nervoso central (vide item 5. Advertências e Precauções).

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 da 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, diltiazem, ou antibióticos macrolídeos como eritromicina e troleandomicina;
- as interações envolvendo inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (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 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.

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 azulados a roxo, 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

A dose ótima de Frontal[®] deve ser individualizada com base na gravidade dos sintomas e na resposta individual do paciente. Nos pacientes que requeiram doses mais elevadas, essas deverão 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 ansiolíticos menores, antidepressivos ou hipnóticos. Recomenda-se que o princípio geral de usar a menor dose eficaz seja seguido, especialmente em pacientes idosos ou debilitados, para evitar o desenvolvimento de sedação excessiva ou ataxia.

Duração do tratamento

Os dados disponíveis corroboram a utilização da medicação por até 6 meses para transtornos de ansiedade e por até 8 meses no tratamento dos transtornos de pânico. O risco de dependência pode aumentar com a dose e a duração do tratamento, portanto, devem ser utilizadas a menor dose eficaz e a menor duração possível e, a necessidade de continuação do tratamento deve ser reavaliada frequentemente (vide item 5. Advertências e Precauções).

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).

Uso em Crianças

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

Dosagem Recomendada

Indicação	Dose inicial habitual (se ocorrerem efeitos colaterais, a dosagem deve ser diminuída)	Intervalo 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, administrados 3 vezes ao 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 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 multicêntrico 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.

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 ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muito Raro < 1/100 00	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*	Mania* (vide item 5. Advertências e Precauções), alucinações*, raiva*, agitação*, dependência a substâncias			Hipomania*, agressividade*, hostilidade*, pensamento anormal*, e hiperatividade psicomotora*, abuso de substâncias*
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 gastrintestinais*
Distúrbios hepatobiliares						Hepatite*, função hepática anormal* e icterícia*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Dermatite*				Angioedema* e reação de fotossensibilidade*

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10000 a < 1/10000	Muito Raro < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)
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		Síndrome de abstinência a substâncias*			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 intrusivos durante a interrupção da administração de alprazolam em pacientes com distúrbio de estresse pós-traumático.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 sérias são raras, exceto quando há ingestão concomitante de outros fármacos e/ou etanol.

O tratamento de superdose é principalmente de suporte para a função respiratória e cardiovascular. Como em todos os casos de superdose, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorados. O valor da diálise não foi determinado. Como em todos os casos de superdose intencional de qualquer fármaco, deve-se ter em mente que múltiplos agentes podem ter sido ingeridos.

O flumazenil pode ser usado como um adjuvante para a administração das funções respiratórias e cardiovasculares associadas a superdose.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS - 1.8830.0091

Farmacêutica Responsável: Márcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ nº 13.349

Registrado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, nº1118

CEP: 28110-000 - Campos dos Goytacazes - RJ

CNPJ: 11.643.096/0001-22

Fabricado e Embalado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

Indústria Brasileira.

Mylan, uma empresa do grupo Viatris.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR
DEPENDÊNCIA.**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/11/2023.**

FROCOM_20



FRONTAL® XR
Mylan Laboratórios Ltda
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: USO ORAL**USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de liberação lenta de Frontal® XR 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg contém 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg de alprazolam, respectivamente.

Excipientes de Frontal® XR 0,5 mg e 2,0 mg: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e corante FD&C azul n° 2.

Excipientes de Frontal® XR 1,0 mg: lactose monoidratada, hipromelose, 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 transtornos de ansiedade.

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

Os sintomas de ansiedade podem variavelmente incluir: 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 transtornos de ansiedade associados a outras condições como a abstinência ao álcool.

Frontal[®] XR também está indicado no tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, cuja principal característica é a crise de ansiedade 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 - gravidade, Escala de Hamilton de Ansiedade, Escala de Impressão Clínica Global - melhora e Escala de auto avaliação dos sintomas.

Transtorno do Pânico

A eficácia do alprazolam XR no tratamento do transtorno do pânico foi demonstrada em dois estudos placebo controlados de 6 semanas, com dose flexível, critérios DSM-III os pacientes foram tratados com alprazolam XR com doses entre 1 e 10mg/dia, em tomada única. Eficácia conforme as mudanças nas medidas de frequência dos ataques de pânico, 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 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, controlados por placebo, em pacientes com transtorno 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.

Referências

1. 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.
2. 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.
3. 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, 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Agentes do sistema nervoso central da classe de 1,4-benzodiazepínicos 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 sedação.

Farmacocinética

Após a administração oral, o alprazolam é prontamente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em 1 h a 2 h 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 h (variando entre 6,3 h – 26,9 h) 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. Em indivíduos idosos saudáveis, foi observado que a meia-vida média do alprazolam é de 16,3 h (variando de 9,0 – 26,9 h; n=16), comparado a 11,0 h (variando de 6,6 – 15,8 h; n=16) em indivíduos adultos saudáveis. Em pacientes com doença alcoólica do fígado, a meia-vida do alprazolam variou de 5,8 – 65,3 h (média de 19,7 h; n=17); quando comparado a 6,3 – 26,9 h em indivíduos saudáveis (média: 11,4 h; n=17). Em um grupo de indivíduos obesos a meia-vida do alprazolam variou entre 9,9 e 40,4 h (média de 21,8 h; n=12); quando comparado a indivíduos saudáveis, cuja variação foi de 6,3 – 15,8 h (média de 10,6 h, n=12).

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 h) 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

Mutagenese

O alprazolam não foi mutagênico no teste *in vitro* de Ames. O alprazolam não produziu aberrações cromossômicas no ensaio *in vivo* de micronúcleo em ratos até a dose mais elevada testada de 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 diluição alcalina/lesão de DNA ou ensaio de Ames.

Carcinogênese

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 de 10 mg/dia) e em camundongos que receberam doses de até 10 mg/kg/dia (50 vezes a dose diária máxima de 10 mg/kg/dia recomendada para seres humanos).

Fertilidade

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

Efeitos Oculares

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

Efeito de medicamentos anestésicos e sedativos

Pesquisas não-clínicas demonstraram que a administração de medicamentos anestésicos e de sedação que bloqueiam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e/ou potencializam a atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA) pode aumentar a morte celular neuronal no cérebro e resultar em déficits a longo prazo na cognição e no comportamento de animais juvenis quando administrados durante o período de pico do desenvolvimento cerebral. Com base em comparações entre espécies não-clínicas, acredita-se que a janela de vulnerabilidade do cérebro a esses efeitos correlaciona-se com exposições humanas no terceiro trimestre de gravidez até o primeiro ano de vida, mas pode se estender até aproximadamente 3 anos de idade. Embora exista informação limitada sobre este efeito com o alprazolam, uma vez que o mecanismo de ação inclui a potencialização da atividade do GABA, um efeito semelhante pode ocorrer. A relevância desses achados não clínicos para o uso em humanos é desconhecida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Frontal[®] XR é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos, alprazolam ou a qualquer componente da formulação desse 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

O uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Limitar as dosagens e durações ao mínimo necessário.

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[®] XR. Assim como com todos os benzodiazepínicos, o risco de dependência aumenta com doses maiores e utilização em longo prazo, sendo ainda maior em pacientes com história de alcoolismo ou abuso de substâncias. O abuso de substâncias é um risco conhecido para o alprazolam e outros benzodiazepínicos, e os pacientes devem ser monitorados adequadamente quando receberem alprazolam. O alprazolam pode ser sensível à retirada. Há relatos de mortes relacionadas à superdosagem quando o alprazolam é utilizado com outros depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo opioides, outros benzodiazepínicos e álcool. Esses riscos devem ser considerados ao prescrever ou dispensar alprazolam. Para reduzir esses riscos, a menor quantidade apropriada deve ser usada e os pacientes devem ser aconselhados sobre o armazenamento e descarte adequados do medicamento não utilizado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar, item 9. Reações Adversas e item 10. Superdose).

Sintomas de abstinência ocorreram após diminuição rápida ou descontinuação abrupta de benzodiazepínicos, inclusive de Frontal[®] XR. Esses sintomas podem variar de leve disforia e insônia a uma síndrome mais importante, que pode incluir câibras musculares, 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 e item 9. Reações Adversas).

Transtornos do pânico têm sido associados a transtornos depressivos maiores primários e secundários e a relatos crescentes 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 omitidos.

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).

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 aos 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.

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 de alprazolam, são baixas no leite materno. No entanto, não se deve amamentar durante a utilização de Frontal[®] XR.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os benzodiazepínicos, incluindo o alprazolam, produzem efeitos depressores aditivos no SNC, incluindo depressão respiratória, quando coadministrados com opioides, álcool ou outros fármacos que produzem depressão do sistema nervoso central (vide item 5. Advertências e Precauções).

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 da 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, diltiazem ou antibióticos macrolídeos como eritromicina e troleandomicina;
- as interações envolvendo inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana (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 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.

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:

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

A dose ótima de Frontal[®] XR deve ser individualizada com base na gravidade dos sintomas e na resposta individual do paciente. Nos pacientes que requeiram doses mais elevadas, essas deverão 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 ansiolíticos menores, antidepressivos ou hipnóticos. Recomenda-se que o princípio geral de usar a menor dose eficaz seja seguido, especialmente em pacientes idosos ou debilitados, para evitar o desenvolvimento de sedação excessiva ou ataxia.

Comprimidos de Frontal[®] XR

Se os comprimidos de Frontal[®] XR forem administrados uma vez ao dia é preferível que a dose seja administrada pela manhã. Os comprimidos devem ser ingeridos intactos, eles não devem ser mastigados, esmagados ou quebrados.

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

Duração do Tratamento

Os dados disponíveis corroboram a utilização da medicação por até 6 meses para transtornos de ansiedade e por até 8 meses no tratamento dos transtornos de pânico. O risco de dependência pode aumentar com a dose e a

duração do tratamento, portanto, devem ser utilizadas a menor dose eficaz e a menor duração possível e, a necessidade de continuação do tratamento deve ser reavaliada frequentemente (vide item 5. Advertências e Precauções).

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 lenta (vide item 5. Advertências e Precauções).

Uso em Crianças

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

Dosagem Recomendada

Indicação	Dose inicial habitual (se ocorrerem efeitos colaterais, a dosagem deve ser diminuída)	Intervalo da dose habitual
Transtornos 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 estudos 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 ou na presença de condições debilitantes	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.

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, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos 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 ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muito Raro < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10000 a < 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*	Mania* (vide item 5. Advertências e Precauções), alucinações*, raiva*, agitação*, dependência a substâncias			Hipomania*, agressividade*, hostilidade*, pensamento anormal*, e hiperatividade psicomotora*, abuso de substâncias*
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 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		Síndrome de abstinência a			Edema periférico*

Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10000 a < 1/1000	Muito Raro < 1/10000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis)
			substâncias*			
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 intrusivos durante a interrupção da administração de alprazolam em pacientes com distúrbio de estresse pós-traumático.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 sérias são raras, exceto quando há ingestão concomitante de outros fármacos e/ou etanol.

O tratamento de superdose é principalmente de suporte para a função respiratória e cardiovascular. Como em todos os casos de superdose, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorados. O valor da diálise não foi determinado. Como em todos os casos de superdose intencional de qualquer fármaco, deve-se ter em mente que múltiplos agentes podem ter sido ingeridos.

O flumazenil pode ser usado como um adjuvante para a administração das funções respiratórias e cardiovasculares associadas a superdose.

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

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.8830.0091

Farmacêutica Responsável: Márcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ nº 13.349

Registrado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, nº1118

CEP: 28110-000 - Campos dos Goytacazes - RJ

CNPJ: 11.643.096/0001-22

Fabricado por:

Sanico NV

Turnhout – Bélgica

Embalado por:

Pfizer Italia S.r.L.

Ascoli Piceno – Itália

Importado por:

Upjohn Brasil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.

CNPJ: 36.674.526/0002-85 - Barueri – SP

Mylan, uma empresa do grupo Viatris.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR
DEPENDÊNCIA.**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/03/2022.**

FXRCLL_18



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
18/10/2023		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2023	0265345231	NOVO - Mudanças nos limites de especificação fora de limites aprovados anteriormente	18/09/2023	<ul style="list-style-type: none"> ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 	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
15/06/2022	4302501227	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/11/2021	4631842211	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	14/03/2022	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	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 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
19/11/2020	408345020 6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2020	408345020 6	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2020	<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	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 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
09/12/2019	3398317198	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/07/2019	0781554199	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	09/09/2019	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	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 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

17/06/2019	0535462195	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2018	1201294187	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	16/05/2019	<ul style="list-style-type: none"> • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	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
11/04/2019	0329162196	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2018	1201294187	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	12/03/2019	<ul style="list-style-type: none"> • PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • INDICAÇÕES • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	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
11/02/19	0125477194	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/02/2019	0125477194	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? (apenas para Frontal XR) • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS 	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 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
20/12/2018	1199729180	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2018	1199729180	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? (apenas para Frontal XR) • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 	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 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

							<ul style="list-style-type: none"> • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • REAÇÕES ADVERSAS 		
30/08/2018	0854222188	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2018	0854222188	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? (apenas para Frontal) • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • DIZERES LEGAIS (apenas para Frontal) 	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 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
26/07/2018	0600667181	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2018	0600667181	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • POSOLOGIA E MODO DE USAR • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS 	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 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
05/12/2017	2261097179	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2017	0282352171	MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Cisão de Empresa)	07/08/2017	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	0,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 2 MG COM CT FR VD AMB X 30 + 1 Porta-Comprimido 0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 15 0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 30 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
01/06/2016	1854995161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2016	1249762162	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em	02/05/2016	<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 15 0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 30

					virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil				
		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	31/03/2016		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 15 0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 30
31/03/2016	1438883169	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	31/03/2016	1438883169	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA MEDICAMENTO? INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (apenas Frontal XR) POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE 	VP/VPS	0,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 2 MG COM CT FR VD AMB X 30 + 1 Porta-Comprimido 1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 2 MG COM LIB LENTA CT BL AL/AL X 30 1 MG COM LIB LENTA CT BL AL/AL X 30 0,5 MG COM LIB LENTA CT BL AL/AL X 30
18/11/2015	1004796154	MEDICAMENTO NOVO - Notificação	18/11/2015	1004796154	MEDICAMENTO NOVO - Notificação		<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	0,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 2 MG COM CT FR VD AMB X 30 + 1 Porta-

		de alteração de texto de bula - RDC 60/12			de alteração de texto de bula - RDC 60/12				Comprimido 1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
30/04/2015	0379849156	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	30/04/2015	0379849156	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 INC X 30 2 MG COM CT FR VD AMB X 30 + 1 Porta-Comprimido 1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
27/02/2015	0179620158	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	27/02/2015	0179620158	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 INC X 15 0,5 MG COM SUB-LING CT BL AL PLAS INC X 30
07/01/2015	0011822152	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	07/01/2015	0011822152	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 • DIZERES LEGAIS 	VP / VPS	0,25 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 2 MG COM CT FR VD AMB X 30 + 1 Porta-Comprimido 1 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30 0,5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30
15/09/2014	0765263141	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	15/09/2014	0765263141	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