FRONTAL® SL

Laboratórios Pfizer Ltda.

Comprimidos sublinguais

0,5 mg

Frontal® SL
alprazolam

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Frontal® SL
Nome genérico: alprazolam

APRESENTAÇÕES

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

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO SUBLINGUAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido sublingual de Frontal® SL contém o equivalente a 0,5 mg de alprazolam.
Excipientes: carmelose, essência de pomelo, *debitter*, aspartamo, lactose, povidona, estearilfumarato de sódio e celulose microcristalina.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um ensaio clínico realizado no ano de 2003 (aprovado pelo Comitê de Docência e Investigação, Comitê de Ética e ANMAT) se comparou a eficácia e tolerabilidade em curto prazo do alprazolam *versus* placebo, administrados em comprimidos sublinguais de 0,5 mg, como favorecedor do sono em curto prazo e insônia primária ou associado a estados de ansiedade. Foi um ensaio comparativo, multicêntrico, cruzado com concessão aleatória, controle com placebo e duplo cego. Os pacientes efetuaram tratamento com alprazolam sublingual (ALP-SL) durante 8 dias ou com placebo, intermediando 4 dias de lavado entre ambos. A ordem dos tratamentos foi aleatória. Foi avaliada eficácia com: Impressão Geral do Paciente (PGI), Escala Visual Análoga (EVA) e Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).
Foram avaliados 61 pacientes com idade entre 48 anos e 13 anos, sendo 17 homens e 44 mulheres.
Segundo PGI houve uma melhora de 91,9% com ALP-SL e 36,1% com placebo ($p < 0,01$).
EVA (Basal: 2,72 ± 1,44 – ALP-SL: 7,82 ± 2,0 – Placebo: 3,86 ± 2,09) $p < 0,01$.
PSQI Basal: 13,80 ± 3,02 – ALP-SL: 4,26 ± 2,84 – Placebo: 11,41 ± 4,37) $p < 0,01$. Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos com relação à tolerabilidade. Como favorecedor do sono ou ansiolítico em curto prazo o alprazolam administrado em comprimidos sublinguais demonstrou ser mais eficaz que o placebo com diferenças estatisticamente significativas.
Em um outro estudo realizado em 2001, foram avaliados 248 pacientes com transtornos de ansiedade, dos quais 65,3% eram do sexo feminino e 34,7% do sexo masculino. Destes 248 pacientes, 78 ingressaram com o diagnóstico de transtorno do pânico com e sem agorafobia. A idade média foi de 37 anos.
A quantidade utilizada de comprimidos sublinguais contendo 0,5 mg de alprazolam foi de 2,93 ± 0,14 (1,5 mg ± 0,05) por dia por paciente. O tratamento completo foi realizado durante 30 dias.
Foi avaliada a eficácia com: Impressão Clínica Global (CGI), Impressão Geral do Paciente (PGI) e Evolução da escala de Hamilton para ansiedade.
A conclusão do estudo foi que o alprazolam administrado por via sublingual mostrou ser eficaz no controle a curto prazo dos sintomas de ansiedade. A evolução global de tolerabilidade evidenciou que se trata de uma nova forma farmacêutica segura.
Em um outro estudo realizado em 2001 com 12 voluntários sadios, foi administrado 1 mg de alprazolam ou placebo em três ocasiões: (a) alprazolam por via oral e placebo por via sublingual; (b) placebo por via oral e alprazolam por via sublingual; (c) placebo por ambas as vias.
Como conclusão, as medidas da farmacodinâmica demonstraram que alprazolam sublingual e oral produzem sedação, fadiga e redução da velocidade do tempo de reação. Estas modificações foram inicialmente observadas em 30 minutos após a dosagem e duraram até 8 horas.
Em geral as duas vias (sublingual e oral) foram significativamente diferentes do placebo, mas não entre ambas.
A eficácia de alprazolam, para uso prolongado excedendo seis meses, não foi estabelecida por ensaios clínicos sistemáticos. O médico deve periodicamente reavaliar a utilidade do medicamento para o paciente individual.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Frontal® SL (alprazolam) é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao alprazolam ou outros benzodiazepínicos. Frontal® SL pode ser utilizado em pacientes com glaucoma de ângulo aberto que recebem tratamento adequado, porém está contraindicado no glaucoma de ângulo fechado, na miastenia gravis e em pacientes com insuficiência respiratória descompensada. Síndrome de apneia do sono. É contraindicada a administração conjunta de Frontal® SL com cetoconazol ou itraconazol, visto que estes fármacos afetam significativamente o metabolismo mediado pelo citocromo P450 3A (CYP 3A).
Frontal® SL é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais:
Se Frontal® SL for administrado com outros psicotrópicos ou anticonvulsivantes, deverá ser considerada cuidadosamente a farmacologia dos agentes a serem utilizados, particularmente com aqueles compostos que possam potencializar a ação dos benzodiazepínicos. Como ocorre com outros medicamentos psicotrópicos, as precauções comuns com relação à administração do medicamento e à magnitude da prescrição serão indicadas para pacientes extremamente deprimidos ou naqueles com planos ou ideias suicidas. Recomenda-se que a dose seja limitada à mínima efetiva para evitar o desenvolvimento de ataxia ou sedação que pode constituir problema significativo em pacientes idosos ou debilitados. Devem ser tomadas as precauções habituais em pacientes com dano severo da função renal, hepática ou pulmonar. O índice de depuração do alprazolam é diminuído nos pacientes com doença hepática alcoólica e nos obesos. Foram relatados episódios de hipomania e mania associada à administração de alprazolam em pacientes com depressão. O alprazolam tem um fraco efeito uricosúrico. Apesar de existirem relatos que outros fármacos com efeitos uricosúricos fracos possam provocar insuficiência renal aguda, não foram observados casos atribuíveis ao tratamento com Frontal® SL. A administração de benzodiazepínicos agrava os sintomas da miastenia. Recomenda-se sua administração excepcionalmente e sob estrita vigilância.
Recomenda-se acompanhamento no tratamento de pacientes com problemas renais ou hepáticos.
Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças nem em menores de 18 anos.
Carcinogênese, mutagênese e alteração da fertilidade: não foi observada evidência de potencial carcinogênico em ratos durante um estudo de 24 meses com alprazolam em doses 375 vezes superiores à dose humana. O alprazolam não produziu deterioração da fertilidade em ratos com doses de até 62,5 vezes a dose humana. O alprazolam não se mostrou mutagênico no teste de micronúcleo em ratos, em doses de até 1.200 vezes a dose humana.
Uso durante a Gravidez e Lactação: os benzodiazepínicos podem causar dano potencial ao feto; assim, deve-se advertir à paciente deste possível risco. As pacientes devem ser informadas de que, em caso de gravidez ou de intenção de engravidar durante o tratamento, o médico deve ser comunicado para suspender o tratamento. *Efeitos teratogênicos:* evidência positiva de risco - estudos em humanos, informação investigativa ou pós-marketing demonstraram risco fetal. Ainda assim, os benefícios potenciais do uso do medicamento podem superar o risco

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atenção fenilcetonúricos: contém fenilalanina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

fluoxetina: aumenta a concentração plasmática máxima do alprazolam em 46%, diminui a depuração em 21% e aumenta a vida média em 17%.
propoxifeno: diminui a concentração plasmática máxima do alprazolam em 6% e a depuração em 38%, aumentando a vida média em 58%.
Contraceptivos orais: aumentam a concentração plasmática máxima do alprazolam em 18%, diminuem a depuração em 22% e aumentam a vida média em 29%.
Medicamentos que podem influir sobre o metabolismo hepático dos benzodiazepínicos, incrementando seus níveis plasmáticos (vide Contraindicações): a inibição do metabolismo oxidante mediado pelo citocromo P450 pode associar-se a um aumento ou prolongação do efeito sedativo. Dados obtidos de estudos clínicos com benzodiazepínicos sugerem uma possível interação do alprazolam com: diltiazem, isoniazida, antibióticos macrolídeos (como a eritromicina e a claritromicina), disulfiram, cimetidina e o suco de toranja. Dados de estudos *in vitro* com alprazolam sugerem uma possível interação com sertralina e paroxetina. Dados de estudos *in vitro* com outros benzodiazepínicos sugerem uma possível interação com os seguintes medicamentos: ergotamina, ciclosporina, amiodarona, nicardipina e nifedipina.
carbamazepina e rifampicina: benzodiazepínicos metabolizados pelo citocromo P450 (como o alprazolam) podem ter a concentração plasmática e a vida média de eliminação diminuídas devido à indução do metabolismo hepático provocada por estes fármacos.
zidovudina (AZT): benzodiazepínicos podem, em teoria, competir com a zidovudina na glicuronidação hepática, diminuindo assim a depuração desta última, com conseqüente aumento de sua toxicidade. Apesar das interações entre os benzodiazepínicos nos testes laboratoriais clínicos terem sido relatadas ocasionalmente, não existe um padrão consistente para um fármaco ou um teste específico. As benzodiazepinas podem interferir com as provas de captação tireoidiana, diminuindo a recaptação e $I_{131-123}$.
Álcool: Bebidas alcoólicas devem ser evitadas durante o tratamento com o produto.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frontal® SL deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC), protegido da umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas: comprimido redondo, biconvexo, liso de coloração branca.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para se obter em forma ótima as vantagens de rapidez de ação da via sublingual recomenda-se:
- Colocar o comprimido de Frontal® SL dentro da cavidade bucal, debaixo da língua.
- Mantê-lo debaixo da língua durante pelo menos 5 (cinco) minutos.
- Evitar a ingestão antes de transcorrer o tempo especificado.

A dose deve ser adaptada, a critério médico, ao quadro clínico do paciente.
Uso em adultos: Como posologia média, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de Frontal® SL 2 ou 3 vezes ao dia, posologia que poderá ser ajustada conforme a evolução do paciente, sem ultrapassar a dosagem de 4 mg diários, em administrações separadas. Caso ocorram efeitos secundários com a dose inicial, esta pode ser diminuída.
Uso em idosos ou debilitados: recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de Frontal® SL 2 vezes ao dia, aumentando-se a posologia quando o quadro clínico necessitar e a tolerância do paciente permitir. Apesar das doses diárias usuais serem adequadas para a maioria dos pacientes, alguns podem necessitar de doses superiores. Nestes casos, as doses devem ser aumentadas cuidadosamente para evitar efeitos adversos. Tanto a diminuição da dose quanto a supressão do tratamento devem ser feitas gradativamente. Sugere-se não diminuir a dose diária em mais de 0,5 mg a cada três dias. Como ansiolítico a dose recomendada é de 0,5 mg a 1 mg antes de dormir.
A via sublingual pode ser complementar à via oral, ou seja, um paciente pode fazer um tratamento de base com Frontal® comprimidos simples e simultaneamente usar comprimidos de Frontal® SL, se desejar um rápido alívio de sua ansiedade ou sofrer de ataque do pânico.
Uso em pacientes com insuficiência renal e hepática: O álcool, a insuficiência hepática e a insuficiência renal modificam a farmacocinética do alprazolam.

Em pacientes com transtornos hepáticos por alcoolismo, a vida média do alprazolam variou entre 5,8 e 65,3 horas (média: 19,7 horas, n=17). Em um grupo de sujeitos obesos, a vida média do fármaco variou entre 9,9 e 40,4 horas (média: 21,8 horas, n=12).
Em pacientes com insuficiência hepática avançada, insuficiência renal, debilitados ou idosos, se sugere iniciar o tratamento com 0,25 mg de Frontal® (comprimidos simples), 2 ou 3 vezes ao dia. Uma vez que o paciente demonstrou tolerância, pode-se começar a administrar o comprimido de Frontal® SL (0,5mg).
Uso em pacientes com insuficiência renal: considerando que o produto é eliminado em sua maior parte por via renal, a dose deve ser ajustada ao grau de incapacidade funcional renal.

Equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica com a substância terapeuticamente ativa: alprazolam 0.5 mg, excipientes q.s.p. 35 mg.
Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reações adversas de alprazolam segundo a incidência estimada, com base em estudos clínicos empregando doses de até 4 mg por dia em distúrbios de ansiedade.
Reações Muito comuns (> 10%):
SNC: sonolência, depressão, cefaleia.
Gastrointestinais: boca seca, constipação e diarreia.

Reações Comuns (> 1/100 e <1/10):
SNC: confusão, insônia, nervosismo, síncope, vertigem, acatisia, sensação de "cabeça vazia".
Gastrointestinais: náuseas, vômitos, aumento da salivação.
Cardiovasculares: taquicardia, palpitações, hipotensão.
Órgãos dos sentidos: visão turva.
Musculo-esqueléticas: rigidez, tremores.
Cutâneas: dermatite, alergia.
Outras: congestão nasal, aumento ou diminuição do peso.

Reações observadas no tratamento de ataques de pânico com doses de até 10 mg diários de alprazolam:
Reações Muito comuns (> 10%):
Fadiga ou cansaço, coordenação alterada, irritabilidade, alteração da memória, insônia, alterações cognitivas, disartria, ansiedade, movimentos involuntários anormais, diminuição da libido, estados confusionais, diminuição da salivação, constipação, náuseas/vômitos, diarreia, dor abdominal; congestão nasal, taquicardia, dor torácica; visão turva; sudorese, erupção cutânea (rash); tanto aumento quanto diminuição do apetite e do peso corporal, disúria, distúrbios menstruais.

Reações Comuns (> 1/100 e <1/10):
Contrações musculares, aumento da libido e outras alterações não especificadas, fraqueza, alteração do tônus muscular, síncope, acatisia, agitação, desinibição, parestesias, loquacidade, distúrbios vasomotores, perda da sensação de realidade, anormalidades do sono, medo, sensação de calor; aumento da salivação; hiperventilação, infecção das vias aéreas superiores; acúfenos, cãibras ou rigidez muscular; disfunção sexual, edema, incontinência, infecções não especificadas.
Incomuns (abaixo de 1%):
Descritas com o uso de benzodiazepínicos em geral: distonia, irritabilidade, dificuldade na concentração, anorexia, amnésia transitória ou alterações da memória, perda da coordenação, fadiga, convulsões, sedação, linguagem confusa, icterícia, debilidade muscular, prurido, diplopia, disartria, mudanças na libido, irregularidades menstruais, incontinência e retenção urinária. Associadas ao uso de alprazolam: convulsões, alucinações, despersonalização, alteração do paladar, diplopia, aumento de bilirrubina e enzimas hepáticas, icterícia.
Durante o tratamento com alprazolam podem ocorrer reações paradoxais como irritabilidade, espasticidade muscular, distúrbios do sono, alucinações e outros efeitos adversos da conduta; nestes casos, o uso do produto

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

Dependência: têm sido observados sintomas de abstinência (similares àqueles manifestados com barbitúricos e/ou álcool) após a interrupção abrupta dos benzodiazepínicos. Estes sintomas podem variar desde uma leve disforia e insônia até uma síndrome maior, que pode incluir cólicas abdominais e musculares, vômitos, suor, tremores e convulsões. Além disso, foram observadas crises diante da diminuição rápida ou abandono abrupto do tratamento com Frontal® SL**.** Recomenda-se uma cuidadosa supervisão da dose. Pacientes com antecedentes de crise convulsivas ou epilepsia, apesar de seus tratamentos contra estes episódios, não devem abandonar abruptamente nenhum agente depressor do SNC, incluindo o Frontal® SL**.** Se os benzodiazepínicos são utilizados em doses elevadas e/ou por períodos prolongados, podem produzir dependência física e psíquica. Indivíduos dependentes (a medicamentos e/ou álcool) devem estar sob cuidadosa vigilância quando receberem alprazolam ou outros agentes psicotrópicos, devido à predisposição desses pacientes ao hábito e à dependência.
Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As manifestações da superdosagem com alprazolam incluem sonolência, confusão, distúrbios da coordenação, hiporreflexia e coma. Da mesma forma que outros benzodiazepínicos, foram informados óbitos por superdosagens, associados ou não com outros depressores do sistema nervoso central, como o álcool. A DL50 oral aguda em ratos é de 331 - 2.171 mg/kg. Outras experiências em animais mostraram que pode haver colapso cardiopulmonar depois da administração de doses intravenosas maciças de alprazolam (superiores a 195 mg/kg; 2.000 vezes o máximo habitual da dose humana diária). Os animais puderam ser ressuscitados com ventilação mecânica positiva e administração intravenosa de solução de levarterenol. A informação disponível acerca da superdosagem com alprazolam é escassa. As experiências em animais sugeriram que a diurese forçada ou a hemodiálise são provavelmente de pouco valor no tratamento da superdosagem.
Tratamento direcionado inicial da superdosagem: os relatos de superdosagens com alprazolam são limitados. Em todos os casos de superdosagem medicamentosa, deve-se controlar a respiração, o pulso, e a pressão arterial. Depois da cuidadosa avaliação clínica do paciente, da avaliação do tempo transcorrido desde a ingestão ou administração, da quantidade de tóxicos ingeridos ou descartando a contraindicação de certos procedimentos, o profissional decidirá a realização ou não do tratamento geral de resgate: vômito provocado ou lavagem gástrica, carvão ativado, purgante salino (45 a 60 min. depois do carvão ativado). Se ocorrer hipotensão, está indicado o uso de vasopressores. A diálise tem valor limitado no tratamento da superdosagem. O flumazenil é um antagonista específico dos receptores dos benzodiazepínicos, que está indicado para reverter completa ou parcialmente os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, podendo ser utilizado nos casos conhecidos ou suspeitos de superdosagem com benzodiazepínicos. Previamente à administração do flumazenil devem ser garantidas a via intravenosa e a ventilação pulmonar. Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados por um tempo mais prolongado, devido ao risco do retorno da sedação ou da depressão respiratória ou outros efeitos residuais, uma vez que a vida média de eliminação do flumazenil (41 a 79 minutos) é relativamente mais curta que a do alprazolam (11,2 horas). O médico deve considerar que este tratamento também aumenta o risco de desencadear crises convulsivas, especialmente, nos usuários de benzodiazepínicos. Devem ser empregadas medidas gerais de suporte. Devem ser administrados fluidos intravenosos e mantida uma ventilação adequada. Com relação ao controle e tratamento da superdosagem intencional com qualquer medicamento, deve ser considerada a possibilidade de ingestão de múltiplos agentes.
Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0131
Farmacêutica Responsável: Carolina C. S. Rizoli - CRF-SP Nº 27071

Registrado por:
Laboratórios Pfizer Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5
CEP 06696-000 - Itapevi – SP
CNPJ nº 46.070.868/0036-99

Fabricado e Embalado por:
Laboratorios Bagó S.A.
La Plata - Buenos Aires – Argentina

Importado por:
Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Rodovia ES 357 S/N Km 66, Baunilha
CEP: 29.712-022 – Colatina - ES

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

FSLCSL_06

FalePfizer 0800-7701575 www.pfizer.com.br

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N°. do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
26/07/2018		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/07/2018		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		Não se aplica	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 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
01/06/2016	1854995161	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	04/02/2016	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil	02/05/16	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 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
		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		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		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 DESTE 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 de alteração de texto de bula - RDC	18/11/2015	1004796154	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC		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

		60/12			60/12				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		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	0179620/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	27/02/2015	0179620/15-8	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		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	0011822/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	07/01/2015	0011822/15-2	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		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	0765263/14-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12	15/09/2014	0765263/14-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de texto de bula - RDC 60/12		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