



APRAZ[®]
alprazolam
Comprimidos

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

APRAZ apresenta-se em embalagens contendo 30 comprimidos de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg de alprazolam.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

APRAZ Comprimidos 0,25 mg – Cada comprimido contém 0,25 mg de alprazolam.
Excipientes: docusato de sódio, lactose, dióxido de silício, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio.

APRAZ Comprimidos 0,5 mg – Cada comprimido contém 0,5 mg de alprazolam
Excipientes: docusato de sódio, lactose, dióxido de silício, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio, corante amarelo crepúsculo.

APRAZ Comprimidos 1 mg – Cada comprimido contém 1 mg de alprazolam.
Excipientes: docusato de sódio, lactose, dióxido de silício, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio, corante azul indigotina.

APRAZ Comprimidos 2 mg – Cada comprimido contém 2 mg de alprazolam.
Excipientes: docusato de sódio, lactose, dióxido de silício, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio, corante azul indigotina, corante amarelo crepúsculo.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

APRAZ é um medicamento utilizado no tratamento de estados de ansiedade e transtornos de pânico.

APRAZ deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz.

O prazo de validade de APRAZ encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente ao seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Informar ao médico se está amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado caso você esteja amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis durante o tratamento com APRAZ. As reações mais comuns que podem ocorrer são: sedação/sonolência e sensação de cabeça vazia (confusão mental).



TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

APRAZ é contra-indicado para uso em pacientes que já apresentaram reação alérgica ao alprazolam, a outros benzodiazepínicos, ou a qualquer outro componente da fórmula de APRAZ. Este produto também é contra-indicado para uso em pacientes portadores de *miastenia gravis* (fraqueza muscular) ou glaucoma do ângulo estreito agudo (aumento da pressão dentro dos olhos).

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

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

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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

O alprazolam, apesar da estrutura similar ao diazepam e atividade farmacológica similar ao diazepam e clordiazepóxido, é mais potente, conforme demonstraram estudos pré-clínicos. Ele atua, como os outros benzodiazepínicos, como relaxante muscular e anticonvulsivante e possui propriedades ansiolíticas. Diferente dos derivados benzodiazepínicos convencionais, o alprazolam apresenta também propriedades antidepressivas, que pode estar relacionada à sua habilidade de aumentar significativamente a latência da fase REM.

Propriedades farmacocinéticas – Após a administração oral, o alprazolam é rapidamente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em uma a duas horas após a administração. As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas; dentro do intervalo posológico de 0,5 mg a 3,0 mg, foram observados picos de 8,0 a 37 ng/mL. Com a utilização de uma metodologia de ensaio específico, foi observado que a meia-vida de eliminação plasmática média do alprazolam é de aproximadamente 11,2 horas (variando entre 6,3 – 26,9 h) em adultos saudáveis.

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

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

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

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

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

INDICAÇÕES

APRAZ é indicado no tratamento de transtornos de ansiedade.

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

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

APRAZ também é indicado no tratamento dos transtornos de ansiedade associados a outras manifestações como a abstinência ao álcool.

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

CONTRA-INDICAÇÕES

APRAZ é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao alprazolam, a outros benzodiazepínicos ou a qualquer componente do produto, e em pacientes portadores de *miastenia gravis*, glaucoma de ângulo estreito agudo, doenças hepáticas, renais, obesidade e doença pulmonar severa.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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

Durante a descontinuação do tratamento com APRAZ, a dose deve ser reduzida lentamente, conforme prática médica adequada. É sugerido que a dose diária de APRAZ



seja reduzida em não mais que 0,5 mg a cada 3 dias. Alguns pacientes podem necessitar de redução de dose ainda mais lenta.

Sintomas de abstinência ocorreram após diminuição rápida ou descontinuação abrupta de benzodiazepínicos, inclusive de APRAZ. Esses sintomas podem variar de leve disforia e insônia a uma síndrome mais importante, que pode incluir câibras musculares e cólicas abdominais, vômitos, sudorese, tremores e convulsões. Adicionalmente, crises epilépticas ocorreram com a diminuição rápida ou descontinuação abrupta do tratamento com alprazolam.

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

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

A utilização de alprazolam não foi estabelecida em certos tipos de depressão.

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

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

APRAZ não deve ser empregado como substituto do tratamento adequado para psicose (vide "Indicações").

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

Uso durante a gravidez e a lactação – 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 nenhuma evidência clara de qualquer tipo de defeito. Há descrições de crianças expostas a benzodiazepínicos durante o fim do terceiro trimestre de gestação ou durante o parto que apresentaram tanto a síndrome da criança hipotônica (*floppy infant syndrome*) quanto sintomas neonatais de retirada do fármaco. Se APRAZ for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando APRAZ, ela deve ser informada do dano potencial ao feto.

APRAZ é um medicamento classificado na categoria de risco D de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou usar máquinas – Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco – A segurança e a eficácia de APRAZ em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

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

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

- a co-administração de alprazolam com cetoconazol, itraconazol e outros antifúngicos azólicos não é recomendada;
- recomenda-se cautela e consideração de redução de dose quando alprazolam é co-administrado com nefazodona, fluvoxamina e cimetidina;
- também recomenda-se cautela quando alprazolam é co-administrado com fluoxetina, propoxifeno, anticoncepcionais orais, diltizem ou antibióticos macrolídeos como eritromicina e troleandomicina;
- as interações envolvendo inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) e alprazolam são complexas e dependentes do tempo. Baixas doses de ritonavir resultaram em grande alteração do *clearance* de alprazolam, prolongaram sua meia-vida de eliminação e aumentaram seus efeitos clínicos. No entanto, sob exposição prolongada ao ritonavir, o CYP3A compensou essa inibição. Essa interação torna necessário um ajuste de dose ou descontinuação do alprazolam.

Álcool não deve ser ingerido durante o tratamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos de APRAZ, se presentes, geralmente são observados no início do tratamento e habitualmente desaparecem com a continuidade do tratamento ou diminuição da dose. As reações adversas mais comuns relatadas por pacientes foram sedação/sonolência, sensação de cabeça vazia (confusão mental) e tontura. As reações adversas menos comuns foram visão borrada, cefaléia, depressão, insônia, nervosismo/ansiedade, tremor, alteração do peso, comprometimento da memória/amnésia, ataxia/falta de coordenação motora, vários sintomas gastrintestinais, dermatite e manifestações autonômicas. Além desses, os seguintes eventos adversos foram relatados em associação ao uso de alprazolam: distonia, irritabilidade,

anorexia, fadiga, fala pastosa, icterícia, fraqueza músculo-esquelética, alterações da libido, irregularidades menstruais, incontinência, retenção urinária, função hepática anormal e hiperprolactinemia. Raramente, relatou-se aumento da pressão intra-ocular.

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

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Uso em adultos – A dose ótima de APRAZ deve ser individualizada com base na gravidade dos sintomas e na resposta individual do paciente. A dose habitual (vide quadro) é suficiente para as necessidades da maioria dos pacientes. Nos pacientes que requeiram doses mais elevadas, essas 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 tranqüilizantes menores, antidepressivos ou hipnóticos.

Uso em crianças – A segurança e a eficácia de APRAZ em indivíduos com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

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

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

Descontinuação do Tratamento – Para descontinuar o tratamento com APRAZ, a dose deve ser reduzida lentamente, conforme prática médica adequada. É sugerido que a dose diária de APRAZ seja reduzida em não mais que 0,5 mg a cada 3 dias. Alguns pacientes podem necessitar de redução de dose ainda mais lenta.

Dosagem Recomendada

Indicação	Dose inicial*	Limites da dose habitual
Transtornos de ansiedade	0,25 mg a 0,5 mg, administrados três vezes ao dia	0,5 a 4,0 mg ao dia, administrados em doses divididas.
Transtorno do pânico	0,5 - 1,0 mg antes de dormir ou 0,5 mg, administrados três 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 três ou quatro dias. Com APRAZ, doses adicionais podem ser acrescentadas até que seja alcançada uma posologia de 3 ou 4 vezes diariamente. A dose média em um estudo grande multi-clínico foi $5,7 \pm 2,27$ mg, com pacientes

		necessitando, ocasionalmente, de um máximo de 10 mg diariamente.
Pacientes geriátricos ou na presença de condições debilitantes	0,25 mg administrados duas ou três vezes ao dia	0,5 a 0,75 mg ao dia, administrados em doses divididas; poderão ser gradualmente aumentadas se necessário e tolerado.

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

Dose omitida – Caso o paciente esqueça de administrar APRAZ 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.

SUPERDOSAGEM

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

Tratamento geral da superdose – Como em todos os casos de superdose, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorados. Devem ser instituídas medidas gerais de suporte, juntamente com lavagem gástrica imediata. Devem ser administrados líquidos intravenosos e a permeabilidade das vias aéreas deve ser mantida.

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

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

PACIENTES IDOSOS

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

MS 1.0093.0202

Farm. Resp.: Lucia Lago Hammes - CRF-RJ 2.804



MANTECORP INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.

Estrada dos Bandeirantes, 3.091 - Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.060.740/0001-72 – Indústria Brasileira

® Marca Registrada

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

Central de Atendimento 08000117788 – Cx. Postal 18388 – CEP 04626-970

O número do lote, data de fabricação e término do prazo de validade encontram-se na embalagem externa deste produto.

apr5/jul/2006