



**Frontal®
alprazolam**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Frontal®

Nome genérico: alprazolam.

Forma farmacêutica: comprimidos.

Via de administração: ORAL.

Apresentações comercializadas:

Frontal® 0,25 mg, 0,5 mg ou 1,0 mg em embalagens contendo 20 ou 30 comprimidos.
Frontal® 2,0 mg em embalagem contendo 30 comprimidos + 1 porta-comprimidos.

USO ADULTO.

Composição:

Cada comprimido de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 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® comprimido de 0,25 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio 85%, benzoato de sódio 15%, dióxido de silício coloidal, amido de milho e estearato de magnésio.

Excipientes de Frontal® comprimido de 0,5 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio 85%, benzoato de sódio 15%, dióxido de silício coloidal, amido de milho, estearato de magnésio e corante amarelo crepúsculo CI 15985.

Excipientes de Frontal® comprimido de 1,0 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio 85%, benzoato de sódio 15%, dióxido de silício coloidal, amido de milho, estearato de magnésio, corante vermelho eritrosina CI 45430 e corante azul índigo carmin CI 73015.

Excipientes de Frontal® comprimido de 2,0 mg: lactose monoidratada, celulose microcristalina, docusato de sódio 85%, benzoato de sódio 15%, sílica coloidal anidra, amido de milho e estearato de magnésio.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

Frontal® contém alprazolam, um medicamento da classe dos benzodiazepínicos que atuam no sistema nervoso central. A maneira como Frontal® age não é totalmente conhecida. Clinicamente, todos os benzodiazepínicos causam um efeito depressor, relacionado com a dose, que pode ser desde um comprometimento leve do desempenho de algumas tarefas até o sono.

Após administração oral, alprazolam (princípio ativo de Frontal®) é rapidamente absorvido. A concentração máxima do medicamento no organismo ocorre 1 ou 2 horas após a administração. No tratamento de transtornos de ansiedade em alguns pacientes, a ação de Frontal® no alívio dos sintomas foi rápida. Uma dose administrada pela manhã pode trazer o efeito dentro de 1 a 2 horas após a administração em adultos saudáveis.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

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

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

Os sintomas de ansiedade podem incluir de forma variável: ansiedade, tensão, medo, apreensão, inquietude, dificuldades de concentração, irritabilidade, insônia e/ou hiperatividade neurovegetativa (hiperatividade da inervação dos vasos que irrigam o sistema nervoso autônomo), resultando em manifestações somáticas variadas (diversas manifestações do organismo).

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

Frontal® também está indicado no tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia (temor irracional de deixar a família em casa), cuja principal característica é a crise de pânico não esperada, um ataque repentino de apreensão intensa, medo ou terror.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Se você alguma vez já apresentou reação alérgica ao alprazolam, a outros benzodiazepínicos, ou a qualquer outro componente da fórmula do produto não use Frontal® (alprazolam).

Frontal® também não deve ser usado caso você tenha *miastenia gravis* (fraqueza muscular) ou glaucoma de ângulo estreito agudo (aumento da pressão dentro dos olhos).



Advertências

Recomenda-se que a dose de Frontal® seja limitada à menor dose eficaz. Portanto, não aumente a dose prescrita sem consultar seu médico, mesmo que você ache que o medicamento não está mais fazendo efeito.

Durante a interrupção do tratamento com Frontal®, a dose deve ser reduzida lentamente, conforme orientação do seu médico.

A redução da dose deve ser feita sob supervisão rigorosa e deve ser gradual. Os sintomas relacionados à interrupção repentina do medicamento incluem desde leve disforia (inquietação ou mal-estar provocado por ansiedade) e insônia (dificuldade para dormir) até um conjunto de sintomas mais importantes, que inclui câibras musculares, cólicas abdominais, vômitos, sudorese (suor excessivo), tremores e convulsões. Podem também ocorrer crises epiléticas.

Se você tem problemas renais (nos rins) ou hepáticos (no fígado) seu médico deve acompanhar seu tratamento adequadamente tomando os devidos cuidados.

Habituação (condição relacionada ao consumo repetido de um fármaco, observando-se o desejo de continuar seu uso, mas com pouca ou nenhuma tendência a aumentar a dose) e dependência emocional/física podem ocorrer com benzodiazepínicos, inclusive com Frontal®. Assim como com todos benzodiazepínicos, o risco de dependência aumenta com doses maiores e utilização por tempo prolongado e é ainda maior se você tem história de alcoolismo ou abuso de drogas.

Seu médico deverá avaliar periodicamente se o tratamento com Frontal® está sendo adequado para você.

Transtornos do pânico têm sido associados a alguns tipos de transtornos depressivos e a relatos aumentados de suicídio no caso de pacientes que não são tratados. Dessa forma, deve-se ter o mesmo cuidado quando doses mais altas de Frontal® forem utilizadas no tratamento de transtornos do pânico, assim como se tem com o uso de psicotrópicos para tratar pessoas com depressão ou pessoas em que há razões para se desconfiar de planos ou pensamentos não divulgados de cometer suicídio.

A administração de Frontal® a pacientes suicidas ou gravemente deprimidos deve ser realizada com as devidas precauções utilizando as doses apropriadas prescritas pelo médico.

O uso de Frontal® não foi estabelecido em certos tipos de depressão.

Frontal® não deve ser usado como substituto do tratamento adequado para psicose (doença mental).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente ao seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado caso você esteja amamentando.

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



Precauções

Vide “Advertências”.

Interações Medicamentosas

Não consuma bebidas alcoólicas durante o tratamento com Frontal®.

Não use outros medicamentos depressores do sistema nervoso central durante o tratamento com Frontal®.

Frontal® apresenta interações medicamentosas com uma variedade de outros medicamentos, por isso, informe ao seu médico se estiver tomando outros medicamentos durante o tratamento com Frontal®, tais como cetoconazol, itraconazol e outros agentes antifúngicos azólicos, nefazodona, fluvoxamina, cimetidina, fluoxetina, propoxifeno, anticoncepcionais orais, diltiazem, antibióticos macrolídeos (como eritromicina e troleandomicina) e inibidores da protease do HIV (um tipo de medicamento utilizado no tratamento da AIDS).

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CONTROLADOS EM PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS DE IDADE.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

MODO DE USO

Frontal® 0,25 mg tem sabor e odor característico e apresenta-se na forma de comprimido simples em formato elíptico de cor branca, com um sulco em um dos lados do comprimido.

Frontal® 0,50 mg tem sabor e odor característico e apresenta-se na forma de comprimido simples em formato elíptico de cor salmão (laranja claro), com um sulco em um dos lados do comprimido.

Frontal® 1 mg tem sabor e odor característico e apresenta-se na forma de comprimido simples em formato elíptico de cor lilás, com um sulco em um dos lados do comprimido.

Frontal® 2 mg tem sabor e odor característico e apresenta-se na forma de comprimido simples em formato oblongo de cor branca, com 4 sulcos em um dos lados do comprimido.

Uso em Adultos

A dose adequada de Frontal® (alprazolam) será estabelecida pelo seu médico baseada na gravidade dos sintomas e na sua resposta ao tratamento. A dose habitual (vide quadro) é suficiente para as necessidades da maioria dos pacientes. Caso sejam necessárias doses



mais elevadas, essas deverão ser aumentadas com cuidado, a fim de evitar reações desagradáveis.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia de Frontal® 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 – dificuldade para coordenar os movimentos (vide quadro).

Duração do Tratamento

Conforme os dados de estudos disponíveis, a duração do tratamento pode ser de até 6 meses para transtornos de ansiedade e de até 8 meses no tratamento dos transtornos de pânico.

Interrupção do Tratamento

Para interromper 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. Dependendo do caso, pode ser necessária a 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 3 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 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 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 2 ou 3 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.

Instruções no Esquecimento da Dose



Caso você esqueça de tomar Frontal® no horário estabelecido pelo seu médico, tome-o assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, pule a dose esquecida e tome a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo seu médico. Neste caso, não tome o medicamento em dobro para compensar doses esquecidas.

O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER MASTIGADO.

REAÇÕES ADVERSAS

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com Frontal® (alprazolam). As reações mais comuns que podem ocorrer são: sedação/sonolência e sensação de cabeça vazia (confusão mental). As reações menos comuns incluem visão turva, dor de cabeça, depressão, insônia (dificuldade para dormir), nervosismo/ansiedade, tremor, alteração do peso, comprometimento da memória/amnésia, ataxia (dificuldade em coordenar os movimentos)/falta de coordenação motora, vários sintomas gastrintestinais (do sistema digestivo), dermatite (inflamação da pele) e manifestações autonômicas (manifestações do sistema nervoso autônomo).

Além dessas reações, os seguintes efeitos desagradáveis foram relatados associados ao uso de Frontal®: distonia (estado de tonicidade anormal em qualquer tecido), irritabilidade, anorexia (falta de apetite), fadiga (cansaço), fala pastosa, icterícia (deposição de pigmentos biliares na pele dando uma cor amarela intensa), fraqueza músculo-esquelética, alterações da libido, irregularidades menstruais, incontinência urinária (dificuldade de controlar a urina), retenção urinária, função hepática anormal (problemas no fígado) e hiperprolactinemia (aumento da concentração sanguínea do hormônio prolactina, que estimula a secreção de leite). Raramente, relatou-se aumento da pressão intraocular (aumento da pressão dentro do olho).

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.

Foram relatados casos de irritabilidade, agressividade e pensamentos invasivos durante a interrupção da administração de Frontal® em pacientes com distúrbio de estresse pós-traumático.

CONDUTAS NO CASO DE SUPERDOSE

No caso de superdose os seguintes sintomas poderão ocorrer: sonolência, fala arrastada, comprometimento da coordenação motora, coma e depressão respiratória. Seqüelas graves



são raras exceto quando há ingestão de Frontal® junto com outros medicamentos e/ou álcool.

Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Frontal® (alprazolam) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração oral, o alprazolam é rapidamente absorvido. Os picos de concentração plasmática ocorrem em 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.

Carcinogênese, Mutagênese e Problemas de Fertilidade

Não foram observadas evidências de potencial carcinogênico nos estudos de bioensaio de 2 anos do alprazolam em ratos que receberam doses de até 30 mg/kg/dia (150 vezes a dose diária máxima recomendada para humanos - 10 mg/dia) e em camundongos que receberam doses de até 10 mg/kg/dia (50 vezes a dose diária máxima recomendada para seres humanos).

O alprazolam não foi mutagênico no teste de micronúcleo em ratos em doses de até 100 mg/kg, que é uma dose 500 vezes a dose diária máxima de 10 mg/dia recomendada para humanos. O alprazolam também não foi mutagênico no ensaio de eluição alcalina/lesão de DNA ou ensaio de Ames.

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em Animais

Quando ratos foram tratados com alprazolam nas doses de 3, 10 e 30 mg/kg/dia (correspondente 15-150 vezes a dose máxima recomendada para humanos), por via oral, por 2 anos, a tendência para um aumento do número de catarata, relacionado à dose, foi observada em ratas e uma tendência para um aumento da vascularização da córnea, relacionada à dose, foi observada nos animais machos. Estas lesões não surgiram até 11 meses após o início do tratamento.

Estudos Clínicos

Transtornos de Ansiedade

Frontal® (alprazolam) foi comparado ao placebo em estudos duplo-cegos (doses de até 4 mg/dia) em pacientes com um diagnóstico de ansiedade ou ansiedade associada a sintomas de depressão. 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 do Médico, Escala de Hamilton de Ansiedade, Escala de Impressão Clínica Global do Paciente e Escala de Auto-avaliação dos Sintomas.

Transtorno do Pânico

Três estudos de curto prazo (de até 10 semanas), duplo-cegos, placebo-controlados 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 estudos clínicos, Frontal® foi superior ao placebo na variável definida como o número de pacientes com nenhum ataque



de pânico (37 a 83% dos pacientes alcançaram este critério), bem como na variável sobre o escore de melhora global. Em dois destes estudos, Frontal® foi superior ao placebo na mudança do número de ataques de pânico por semana, em comparação a linha de base (que variou de 3,3 a 5,2) e também na escala de fobia. Um terceiro subgrupo de pacientes que melhoraram com Frontal® durante o tratamento de curto prazo continuou em um estudo aberto de até 8 meses, sem perda aparente do benefício do medicamento.

INDICAÇÕES

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

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

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

Frontal® também é indicado no tratamento dos transtornos de ansiedade associados com outras manifestações 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 pânico não esperada, um ataque súbito de apreensão intensa, medo ou terror.

CONTRA-INDICAÇÕES

Frontal® (alprazolam) é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a esse fármaco, a outros benzodiazepínicos ou a qualquer componente do produto, e em pacientes portadores de *miastenia gravis* ou glaucoma de ângulo estreito agudo .

MODO DE USAR E CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de usar: vide “Posologia”.

Frontal® (alprazolam) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

POSOLOGIA

Cada comprimido de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg e 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.

Uso em Adultos

A dose ótima de Frontal® 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 Frontal® 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 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.

Dosagem Recomendada

Indicação	Dose inicial *	Limites da dose habitual
Transtornos de ansiedade	0,25 mg a 0,5 mg, administrados 3 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 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 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 2 ou 3 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 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.

ADVERTÊNCIAS

Gerais

Recomenda-se atenção especial no tratamento de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Habituação e dependência emocional/física podem ocorrer com benzodiazepínicos, inclusive com Frontal® (alprazolam). 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 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.

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 e cólicas abdominais, vômitos, sudorese, tremores e convulsões. Adicionalmente, crises epiléticas 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 Frontal® 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 estabelecido em certos tipos de depressão.

Se Frontal® 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.



Frontal® 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 Frontal® (vide “Interações Medicamentosas”).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

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

Uso durante a Gravidez

Os dados relacionados à teratogenicidade e aos efeitos sobre o desenvolvimento e o comportamento pós-natais após tratamento com benzodiazepínicos são inconsistentes. Existem evidências de alguns estudos iniciais com outros membros da classe dos benzodiazepínicos 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 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 de risco D de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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®.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

A segurança e a eficácia de Frontal® 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, diltiazem, ou antibióticos macrolídeos como eritromicina e troleandomicina;
- as interações envolvendo inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) e alprazolam são complexas e dependentes do tempo. Baixas doses de ritonavir resultaram em grande alteração do *clearance* de alprazolam, prolongaram sua meia-vida de eliminação e aumentaram seus efeitos clínicos. No entanto, sob exposição prolongada ao ritonavir, o CYP3A compensou essa inibição. Essa interação torna necessário um ajuste de dose ou descontinuação do alprazolam.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os eventos adversos de Frontal® (alprazolam), 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 musculoesquelética, alterações da libido, irregularidades menstruais, incontinência, retenção urinária, função hepática anormal e hiperprolactinemia. Raramente, relatou-se aumento da pressão intraocular.

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.

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. Seqüelas graves são raras exceto quando há ingestão concomitante de outros fármacos e/ou etanol.

Tratamento geral da superdose

Os relatos de superdose de Frontal® (alprazolam) são limitados. Como em todos os casos de superdose, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorados. Devem ser instituídas medidas gerais de suporte, juntamente com lavagem gástrica imediata. Devem ser administrados líquidos intravenosos e a permeabilidade das vias aéreas deve ser mantida.

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

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

ARMAZENAGEM

Frontal® (alprazolam) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0216.0131

Farmacêutica responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

Frontal® comprimidos de 0,25, 0,5 e 1,0 mg

Produto fabricado e embalado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.
Guarulhos – SP

Frontal® comprimidos de 2,0 mg

Produto fabricado e embalado por:

Pharmacia S.A. de C.V.
Tlalpan, México D.F. – México

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SUJEITA À RETENÇÃO DA RECEITA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

FRO02B(140)