



TRANQUINAL[®] SLG
(alprazolam)

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.
Comprimido Sublingual
0,50 mg

Bula para profissionais de saúde

Versão 7

TRANQUINAL® SLG

alprazolam

APRESENTAÇÕES

TRANQUINAL® SLG (alprazolam): Comprimido sublingual de 0,5 mg - Embalagens contendo 15 e 30 comprimidos.

COMPRIMIDO

VIA SUBLINGUAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de TRANQUINAL® SLG contém:

Alprazolam.....0,50 mg.

Excipientes: carmelose, essência de pomelo, debitter, aspartamo, lactose, povidona, estearilfumarato de sódio e celulose microcristalina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de ataques de pânico com ou sem agorafobia. Também é indicado para o alívio dos sintomas de ansiedade, em distúrbios de ansiedade generalizada (DSM-IV). A presença de um transtorno de pânico é frequente no curso de episódios atuais ou anteriores de agorafobia. Entre as características associadas, acham-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 a curto prazo do alprazolam versus placebo, administrados em comprimidos sublinguais de 0,5 mg, como favorecedor do sono a curto prazo e insônia primária ou associado a estados de ansiedade. Foi um ensaio comparativo, multicentrico, 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 13 e 48 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: $2,72 \pm 1,44$ – ALP-SL: $7,82 \pm 2,0$ – Placebo: $3,86 \pm 2,09$) $p < 0,01$.

PSQI Basal: $13,80 \pm 3,02$ – ALP-SL: $4,26 \pm 2,84$ – Placebo: $11,41 \pm 4,37$) $p < 0,01$.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os tratamentos com relação a tolerabilidade.

Como favorecedor do sono ou ansiolítico a 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 $2,93 \pm 0,14$ ($1,5 \text{ mg} \pm 0,05$) 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 há 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 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 a 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

O produto é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao alprazolam ou outros benzodiazepínicos. TRANQUINAL® SLG 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*, em pacientes com insuficiência respiratória descompensada e síndrome de apneia do sono. É contraindicada a administração conjunta de TRANQUINAL® SLG com cetoconazol ou itraconazol, visto que estes fármacos afetam significativamente o metabolismo mediado pelo citocromo P450 3A (CYP 3A).

Da mesma forma que com outros benzodiazepínicos, o alprazolam atravessa a barreira placentária, sendo excretado no leite materno, portanto TRANQUINAL® SLG é contraindicado na gravidez e lactação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. TRANQUINAL® SLG é um medicamento classificado na categoria de risco D na gravidez.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Atenção: contém fenilalanina.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Contém aspartamo e debitter (edulcorante).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções gerais: se TRANQUINAL® SLG 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 a 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 TRANQUINAL® SLG. A administração de benzodiazepínicos agrava os sintomas da miastenia. Recomenda-se sua administração excepcionalmente e sob estrita vigilância.

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças e 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.

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 (benzodiazepínico) em mães em período de lactação provoca apatia e perda de peso do bebê. Via de regra, mulheres amamentando não devem ser tratadas com TRANQUINAL® SLG. Não foi estabelecida a utilidade de TRANQUINAL® SLG no trabalho de parto ou no parto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. TRANQUINAL® SLG é um medicamento classificado na categoria de risco D na gravidez.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Dependência e reações decorrentes da interrupção do medicamento: existe certo risco de dependência após a administração, a 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 a vida, são uma consequência direta da dependência física ao alprazolam. Tais eventos incluem um espectro de sintomas de suspensão do medicamento; sendo o mais importante à 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 cura 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 idéias 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 que 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 TRANQUINAL® SLG deve ser reduzida ou interrompida gradativamente. TRANQUINAL® SLG 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 TRANQUINAL® SLG. Podem ocorrer, rara e inesperadamente, certas reações paradoxais como irritabilidade, agressividade, excitação, síndrome confuso-onírica e alucinações.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com TRANQUINAL® SLG (alprazolam), pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: contém fenilalanina.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Contém aspartamo e debitter (edulcorante).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Psicotrópicos, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, analgésicos opióides 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 glicoronidação hepática, diminuindo assim a depuração desta última, com conseqüente aumento de sua toxicidade.

Interações medicamento-álcool

Os efeitos depressores se potencializam. Bebidas alcoólicas devem ser evitadas durante o tratamento com o produto.

Interações medicamento-exame laboratorial

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 tireoideana, diminuindo a recaptação de I₁₃₁-123.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). **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.

Características físicas e organolépticas do produto: TRANQUINAL® SLG é um comprimido redondo, biconvexo e de cor branca, com sabor e odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para obter de forma ótima as vantagens da rapidez de ação da via sublingual recomenda-se:

Colocar o comprimido de TRANQUINAL® SLG dentro da cavidade bucal, debaixo da língua.

Mantê-lo durante pelo menos 5 (cinco) minutos.

Evitar a ingestão antes de transcorrer o tempo especificado.

Não há estudos de TRANQUINAL® SLG (alprazolam) administrado por vias não recomendadas.

Portanto, para segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via sublingual.

Posologia:

A dose deve ser adaptada, a critério médico, ao quadro clínico do paciente.

Como posologia média, recomenda-se iniciar o tratamento com um comprimido de TRANQUINAL® SLG 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.

Em pacientes debilitados ou idosos, sugere-se iniciar o tratamento com um comprimido de TRANQUINAL® SLG 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 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 TRANQUINAL® comprimidos simples e simultaneamente usar comprimidos de TRANQUINAL® SLG se desejar um rápido alívio de sua ansiedade ou sofrer de ataque do pânico.

Informações de 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 TRANQUINAL® (comprimidos simples), 2 ou 3 vezes ao dia. Uma vez que o paciente demonstrou tolerância, pode-se começar a administrar o comprimido de TRANQUINAL® SLG (0,5mg).

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.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais de TRANQUINAL® SLG 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 ($> 1/10$):

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.

Musculoesqueléticas: 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 ($> 1\%$ e $< 10\%$): 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, câibras ou rigidez muscular; disfunção sexual, edema, incontinência, infecções não especificadas.

-Reações incomuns ($< 1\%$): 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 TRANQUINAL® SLG. 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 TRANQUINAL® SLG. 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.

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

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.

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

DIZERES LEGAIS

Registro:1.5626.0019

Produzido por:

Laboratórios Bagó S.A.

Calle 4 n° 1429 - (B1904CIA) - La Plata - Pcia de Buenos Aires - Argentina

Registrado, Importado e Embalado por:

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Rodovia ES-357, Km 66, S/N - Distrito de Baunilha - Colatina/ES

CNPJ n° 04.748.181/0009-47

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.



Serviço de Atendimento
ao Consumidor - SAC

 sac@bago.com.br

 **0800-2826569**

 **800-2826569**



Anexo B
Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Data	Número de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/03/2010	182343/10-4	10270 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	N/A	N/A	N/A	N/A	ADEQUAÇÃO À RDC 47/2009	VP/VPS	0,5 MG COM SUBL X 15 0,5 MG COM SUBL X 30
03/10/2013	0835616/13-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,5 MG COM SUBL X 15 0,5 MG COM SUBL X 30
20/07/2017	1505725/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 1. INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,5 MG COM SUBL X 15 0,5 MG COM SUBL X 30
08/11/2018	1070164/18-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,5 MG COM SUBL X 15 0,5 MG COM SUBL X 30

10/11/2020	3949337/20-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9.REAÇÕES ADVERSAS (apenas para VPS) - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,5 MG COM SUBL X 15 0,5 MG COM SUBL X 30
04/12/2023	1370119/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ONDE , COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO APRESENTAÇÕES 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4, CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	0,5 MG COM SUBL X 15 0,5 MG COM SUBL X 30
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	0,5 MG COM SUBL X 15 0,5 MG COM SUBL X 30