

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Alprazolam TAD 0,25 mg comprimidos  
Alprazolam TAD 0,5 mg comprimidos  
Alprazolam TAD 1 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém com 0,25 mg, 0,5 mg ou 1 mg de alprazolam.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada, calculada como lactose:

	comprimido de 0,25 mg	comprimido de 0,5 mg	comprimido de 1 mg
lactose	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimidos de 0,25 mg: comprimidos brancos a quase brancos, redondos, biconvexos, com arestas biseladas. O comprimido apresenta ranhura num dos lados e é gravado com a marca 0,25 no outro lado, com 7 mm de diâmetro. A ranhura é apenas para facilitar a quebra para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Comprimidos de 0,5 mg: comprimidos de cor rosa pálido, marmoreados, redondos, biconvexos, com arestas biseladas. O comprimido apresenta ranhura num dos lados e é gravado com a marca 0,5 no outro lado, com 7 mm de diâmetro. A ranhura é apenas para facilitar a quebra para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Comprimidos de 1 mg: comprimidos de cor azul esverdeado a azul pálido, marmoreados, redondos, biconvexos, com arestas biseladas. O comprimido apresenta ranhura num dos lados e é gravado com a marca 1 no outro lado, com 7 mm de diâmetro. A ranhura é apenas para facilitar a quebra para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Alprazolam está indicado em adultos no tratamento de curta duração de:

- perturbação de ansiedade generalizada.,
- ansiedade associada à perturbação depressiva major,
- perturbação de pânico com ou sem agorafobia (medo de lugares ou situações que podem desencadear o pânico).

Alprazolam é apenas indicado quando a perturbação é grave, incapacitando ou submetendo o indivíduo a um sofrimento extremo.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

Para o efeito ótimo, a dose deve ser ajustada individualmente, considerando a gravidade dos sintomas e a resposta do doente. O tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa recomendada e adequada para uma condição específica. A dose máxima não deve ser excedida.

Em geral, os doentes que não tenham sido previamente tratados com medicação psicotrópica requererão doses mais baixas do que aqueles previamente tratados com psicotrópicos, ou aqueles com antecedentes de alcoolismo crónico.

É necessária precaução em doentes que necessitam de um aumento da dosagem para evitar possíveis efeitos secundários. Em doentes idosos, se as doses utilizadas forem muito altas, poderá ocorrer confusão.

A terapêutica farmacológica de ansiedade deve ser sempre adjuvante. No entanto, durante o tratamento de ataques de pânico, a terapêutica farmacológica pode ser primária.

Se possível, o tratamento deve ser iniciado, monitorizado e finalizado pelo mesmo médico.

### Perturbação de ansiedade

A dose inicial é de 0,25 a 0,5 mg, 3 vezes ao dia. A dosagem deve ser ajustada individualmente. A dose de manutenção é de 0,5 a 3 mg por dia, dividida em várias doses.

### Ansiedade associada à perturbação depressiva major

Nos casos de ansiedade e agitação associados à depressão, a dose de 3 mg deve ser administrada diariamente, dividida em várias doses.

### Perturbação de pânico

A dose inicial é de 0,5 a 1 mg ao deitar. A dose deve ser ajustada individualmente e pode ser aumentada até um máximo de 1 mg a cada 3-4 dias. A dose média de manutenção nos estudos clínicos foi de  $6 \pm 2$  mg/dia divididos em 3-4 doses. Uma dose máxima de 10 mg por dia foi necessária em alguns doentes.

### *Idosos e doentes sensíveis ao efeito sedativo do alprazolam*

A dose inicial é de 0,25 mg, 2-3 vezes ao dia no tratamento da perturbação de ansiedade e pode ser aumentada gradualmente, se for necessário. No tratamento da perturbação do pânico, a dose pode ser aumentada até 4,5 mg/dia, administrada em doses divididas.

### *Insuficiência hepática*

Recomenda-se precaução ao tratar doentes com compromisso hepático (ver secção 4.4). O alprazolam está contraindicado na insuficiência hepática grave (ver secção 4.3).

### *Insuficiência renal*

Recomenda-se precaução ao tratar doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do alprazolam não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos; portanto a utilização de alprazolam não se recomenda.

### Duração do tratamento

O tratamento deve ser o mais curto possível. O doente deve ser reavaliado depois de não mais de 4 semanas e a necessidade de tratamento contínuo deve ser avaliada, especialmente no caso de o doente estar livre de sintomas. A duração global do tratamento geralmente não deve ser superior a 8-12 semanas em casos de ansiedade, incluindo o processo de redução gradual (ver secção 4.4).

#### Descontinuação do tratamento

A dose deve ser reduzida gradualmente para evitar sintomas de privação (ver secção 4.4). Recomenda-se reduzir a dose diária de alprazolam com não mais que 0,5 mg a cada 3 dias. Em alguns doentes, pode ser apropriado reduzir a dose diária ainda mais lentamente.

#### Modo de administração

Para uso oral.

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos e devem ser engolidos com uma pequena quantidade de líquido.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Miastenia gravis.
- Insuficiência respiratória grave.
- Síndrome de apneia do sono.
- Insuficiência hepática grave.
- Intoxicação aguda com álcool ou outro sedativo do SNC.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Grupos específicos de doentes

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do alprazolam não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos; portanto a utilização de alprazolam não se recomenda.

##### *Insuficiência renal e hepática*

Recomenda-se precaução ao tratar doentes com insuficiência renal ou insuficiência hepática ligeira a moderada. O alprazolam é contraindicado para o tratamento de doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que as benzodiazepinas podem promover o desenvolvimento de encefalopatia.

##### *Doentes idosos e debilitados*

As benzodiazepinas e produtos relacionados devem ser usados com precaução em idosos, devido ao risco de sedação e/ou fraqueza musculoesquelética que pode promover quedas, muitas vezes com graves consequências nessa população. Recomenda-se que seja seguido o princípio geral de utilização da dose mais baixa eficaz em doentes idosos e/ou debilitados para impedir o desenvolvimento de ataxia ou sedação excessiva.

##### *Insuficiência respiratória*

Em doentes com insuficiência respiratória crónica, doses pequenas também são recomendadas, devido ao risco de depressão respiratória.

##### *História de abuso de álcool ou medicamentos*

As benzodiazepinas devem ser utilizadas com extrema precaução em doentes com histórico de abuso de álcool ou de medicamentos (ver secção 4.5).

##### *Depressão/ansiedade*

Em doentes que apresentam depressão grave ou ansiedade associada à depressão, as benzodiazepinas e os agentes benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar a depressão, pois podem acelerar ou aumentar o risco de suicídio. Por isso, o alprazolam deve ser utilizado com precaução e a prescrição deve ser limitada apenas a doentes com sinais e sintomas de perturbação depressiva ou tendências suicidas.

As perturbações relacionadas com pânico têm sido associadas a estados depressivos primários e secundários “major” e ao aumento do registo de suicídios em doentes não tratados. Portanto, devem tomar-se as mesmas precauções ao utilizar doses mais elevadas de alprazolam para o tratamento de doentes com perturbações relacionadas com pânico, tal como, qualquer terapêutica com psicotrópicos no tratamento de doentes deprimidos ou nos que manifestem tendências ou planos suicidas.

Foram relatados episódios de hipomania e mania em associação com o uso de alprazolam em doentes com depressão.

#### *Psicoses*

As benzodiazepinas não são recomendadas para o tratamento primário da doença psicótica.

#### Risco de uso concomitante de opioides

O uso concomitante de alprazolam e opioides pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante destes medicamentos sedativos como as benzodiazepinas ou produtos relacionados, tal como o alprazolam com outros opioides deve ser reservada para doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Se for tomada uma decisão para prescrever concomitantemente alprazolam com opioides, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa, e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver recomendação da dose geral na secção 4.2).

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, recomenda-se informar fortemente os doentes e os seus prestadores de cuidados (quando aplicável) a estarem conscientes destes sintomas (ver secção 4.5).

#### Tolerância

Pode ocorrer alguma diminuição da eficácia do efeito hipnótico das benzodiazepinas após o uso repetido ao longo de algumas semanas.

#### Dependência

O uso de benzodiazepinas pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica destes fármacos. O risco de dependência aumenta com a dose e com a duração do tratamento; é também maior nos doentes com antecedentes de alcoolismo ou toxicodependência. A farmacodependência pode ocorrer em doses terapêuticas e/ou em doentes sem fatores de risco individuais. Existe um risco superior de farmacodependência com a utilização concomitante de várias benzodiazepinas, independentemente da indicação ansiolítica ou hipnótica. Foram também notificados casos de abuso.

#### Sintomas de privação

Quando se desenvolve dependência física, a interrupção brusca pode ser acompanhada de sintomas de privação. Isto pode manifestar-se através de dores de cabeça, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão, insónia, irritabilidade e disforia. Em situações graves podem ocorrer os seguintes sintomas: desrealização, despersonalização, hiperacúsia, dormência e formigamento das extremidades, câibras musculares e abdominais, vômitos, sudorese, tremores, hipersensibilidade à luz, ruído e contacto físico, alucinações ou ataques epiléticos. Os sintomas de abstinência podem ocorrer vários dias após a descontinuação do tratamento. Durante a descontinuação do tratamento com alprazolam, a dose deve ser gradualmente reduzida para evitar estes sintomas. Recomenda-se reduzir a dose de alprazolam não mais do que 0,5 mg por semana ou até mesmo mais lenta em certos casos (ver secção 4.2).

#### Ansiedade e insónia *rebound*

Um síndrome transitório, em que os sintomas levaram ao tratamento recorrente com uma benzodiazepina de forma reforçada, pode ocorrer na privação do tratamento. Pode ser acompanhado por outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação. Uma vez que o risco de fenómenos de abstinência/fenómenos de *rebound* é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se uma redução gradual da dose.

### Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver secção 4.2) dependendo da indicação, mas não deve exceder as 8 a 12 semanas, incluindo a diminuição gradual da dose. A extensão para além destes períodos não deve ocorrer sem uma reavaliação da situação.

Pode ser útil informar o doente quando iniciar o tratamento de que este terá uma duração limitada e explicar exatamente como é que será feita a diminuição progressiva da dose. É também importante que o doente esteja informado da possibilidade de ocorrer o fenómeno de *rebound*, e assim minimizar a ansiedade sobre os sintomas caso ocorram enquanto o medicamento estiver a ser descontinuado. Há indicações de que, no caso das benzodiazepinas com curta duração de ação, os fenómenos de abstinência podem manifestar-se dentro do intervalo posológico, principalmente quando a dosagem é alta.

Quando são utilizadas benzodiazepinas de longa duração de ação, é importante alertar contra a mudança para uma benzodiazepina de curta duração de ação, pois pode desenvolver sintomas de privação.

### Reações psiquiátricas e paradoxais

As reações de inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírio, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos adversos comportamentais estão associados ao tratamento com benzodiazepinas. Se isto acontecer, a utilização deste medicamento deve ser descontinuado. Estas reações ocorrem mais frequentemente em crianças e idosos. Recomenda-se precaução na prescrição de benzodiazepinas em doentes com perturbação de personalidade *borderline* ou antissocial.

### Amnésia

As benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada. Esta condição ocorre mais frequentemente várias horas após a ingestão do fármaco e, portanto para reduzir este risco o doente deve ter 7-8 horas de sono ininterrupto (ver secção 4.8).

### *Advertências especiais sobre os excipientes*

Alprazolam TAD contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações farmacodinâmicas

#### *Fármacos psicotrópicos*

Pode ocorrer o aumento do efeito depressor central, o alprazolam deve ser usado com precaução quando combinado com outros depressores do SNC, como os antipsicóticos (neurolíticos), hipnóticos, sedativos, fármacos antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos. Pode ocorrer o aumento de euforia em caso de uso concomitante com analgésicos narcóticos, o que pode levar a um aumento da dependência psíquica.

#### *Álcool*

A coadministração com álcool não é recomendada. O uso concomitante com álcool aumenta o efeito sedativo do alprazolam.

#### *Opioides*

O uso concomitante de medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, tal como o alprazolam e os opioides aumentam o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte, devido ao efeito depressor aditivo do SNC. A dose e a duração do uso concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

### *Clozapina*

O uso concomitante de clozapina pode levar ao aumento do risco de paragem respiratória e/ou cardíaca.

### Interações farmacocinéticas

#### *Inibidores CYP3A4*

Como o alprazolam é metabolizado pela enzima hepática CYP3A4, os inibidores dessa enzima podem aumentar a atividade do alprazolam e aumentar a sua concentração. O alprazolam deve ser utilizado com precaução em doentes a tomar inibidores da enzima CYP3A4 e a deve-se considerar uma redução da dose.

Dados de estudos clínicos com alprazolam, estudos *in vitro* e estudos com fármacos que são metabolizados com as mesmas enzimas, demonstraram diferentes fases de interações e as possíveis interações que o alprazolam possui com diversos fármacos.

O Itraconazol, um potente inibidor da CYP3A4, aumenta a biodisponibilidade e prolonga a semivida de eliminação do alprazolam. Dados do estudo clínico em voluntários saudáveis, que receberam 200 mg de itraconazol por dia com 0,8 mg de alprazolam, mostraram que a biodisponibilidade aumentou 2 a 3 vezes, com uma semivida de eliminação prolongada de cerca de 40 horas. Alterações nas funções psicomotoras causadas pelo alprazolam foram notadas. O itraconazol pode aumentar o efeito do alprazolam sobre a depressão do SNC, pelo que, após a descontinuação do itraconazol, o efeito do alprazolam pode estar diminuído.

A administração concomitante de alprazolam com inibidores potentes da CYP3A4, tais como o itraconazol, cetoconazol, voriconazol e inibidores da protease do VIH não é recomendada. Se for necessária a utilização concomitante de alprazolam e um inibidor potente da CYP3A4, a dose de alprazolam deve ser reduzida para metade ou para um terço.

A fluvoxamina aumenta a semivida do alprazolam por 20 a 34 horas e duplica as concentrações de alprazolam no plasma. Quando utilizado concomitantemente com alprazolam, a dose de alprazolam deve ser reduzida para metade.

A fluoxetina tem um efeito moderado no metabolismo do alprazolam, o que resulta no aumento das concentrações no plasma. Se utilizado concomitantemente com alprazolam, há um aumento dos efeitos psicomotores do alprazolam, o que pode levar a um ajuste de dose.

A eritromicina inibe o metabolismo do alprazolam e aumenta as concentrações no plasma em cerca de 50%, o que pode levar a um ajuste de dose.

Outros inibidores da CYP3A4 que podem aumentar as concentrações de alprazolam no plasma são: claritromicina, telitromicina, diltiazem e fluconazol. Pode ser necessário um ajuste de dose.

A cimetidina diminui a clearance de alprazolam, podendo aumentar o seu efeito. O significado clínico desta interação ainda não foi determinado.

#### *Indutores CYP3A4*

Como o alprazolam é metabolizado pela CYP3A4, os indutores desta enzima podem aumentar o metabolismo do alprazolam.

Interações envolvendo inibidores da protease VIH (ritonavir) e o alprazolam são complexas e dependentes do tempo. Doses baixas de ritonavir provocaram uma redução maior da clearance do alprazolam, por prolongamento da semivida de eliminação e aumento dos efeitos clínicos. Contudo, após exposição prolongada ao ritonavir, a indução da CYP3A compensa esta inibição. Esta interação requer um ajuste de dose ou interrupção do tratamento com alprazolam.

Os doentes que utilizam alprazolam e teofilina concomitantemente têm concentrações significativamente menores de alprazolam no plasma, em contraste com os doentes que tomam alprazolam em monoterapia, provavelmente causada pela indução do metabolismo. O significado clínico desta interação ainda não foi determinado.

Dados mostraram que a carbamazepina induz o metabolismo do alprazolam, levando à diminuição do seu efeito. O significado clínico desta interação ainda não foi determinado. Efeitos similares podem ocorrer quando a rifampicina ou Erva de São João é utilizada.

#### *Efeito do alprazolam na farmacocinética de outros fármacos*

Foram relatadas elevadas concentrações de digoxina quando foi administrado 1 mg de alprazolam, especialmente em idosos (> 65 anos de idade). Os doentes que recebem alprazolam e digoxina devem, portanto, ser monitorizados quanto a sinais e sintomas relacionados com o envenenamento por digoxina.

É necessário informar os doentes da elevada atividade de relaxante muscular (risco de queda) quando utilizado concomitantemente com alprazolam, especialmente no início do tratamento.

#### *Combinações de fármacos que devem ser evitadas*

O dextropropoxifeno pode inibir o metabolismo ou reduzir a clearance do alprazolam, o que leva ao aumento das concentrações plasmáticas de alprazolam, o que pode aumentar o seu efeito. A utilização concomitante com o dextropropoxifeno deve ser evitada.

#### *Combinações de fármacos que podem requerer ajuste de dose*

No início do tratamento com alprazolam, a imipramina e o seu metabolito desmetilimipramina podem atingir concentrações no plasma 30% superiores devido à inibição do seu metabolismo.

A nefazodona inibe a oxidação do alprazolam pelo sistema da CYP3A4, que duplica as concentrações no plasma e aumenta o seu efeito. Deve-se considerar reduzir a dose de alprazolam para metade.

#### *Interações a considerar durante o ajuste da dose*

*Contraceptivos:* Os contraceptivos podem inibir o metabolismo das benzodiazepinas e a oxidação do alprazolam, o que leva a doses mais elevadas de alprazolam no plasma e aumento do seu efeito.

O omeprazol pode inibir o metabolismo do alprazolam, o que aumenta as concentrações de alprazolam no plasma e o seu efeito.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Um elevado número de dados baseados em estudos *cohort* indica que a exposição a benzodiazepinas durante o primeiro trimestre de gravidez não está associada a um aumento no risco de malformações major. Contudo, alguns estudos caso-controlo epidemiológicos iniciais encontraram um aumento para o dobro do risco de fissuras orais. Os dados indicam que o risco de ter um recém-nascido com uma fissura oral após exposição materna às benzodiazepinas é inferior a 2/1000, em comparação com uma taxa esperada para tais defeitos de aproximadamente 1/1000 na população em geral.

O tratamento com benzodiazepinas em doses elevadas durante o segundo e/ou terceiro trimestre de gravidez tem revelado uma diminuição dos movimentos fetais ativos e uma variabilidade do ritmo cardíaco fetal.

Quando é necessário administrar o tratamento por razões médicas durante o último trimestre da gravidez, mesmo em doses baixas, pode ser observado síndrome da criança hipotónica, tal como hipotonia axial e dificuldades na sucção que leva a um menor ganho de peso. Estes sinais são reversíveis mas podem durar entre 1 a 3 semanas, conforme a semivida do medicamento. Em doses elevadas, pode surgir depressão respiratória ou apneia e hipotermia no recém-nascido. Além disso,

podem ser observados sintomas de privação neonatal com hiperexcitabilidade, agitação e tremores alguns dias após o nascimento, mesmo que não tenha sido observado síndrome da criança hipotônica. O aparecimento de sintomas de privação após o nascimento depende da semivida da substância.

Tendo em consideração estes dados, o uso de alprazolam durante a gravidez pode ser considerado, se as indicações terapêuticas e a posologia forem rigorosamente respeitadas e o tratamento for essencial. Os médicos que prescrevem alprazolam a mulheres em idade reprodutiva devem aconselhá-las a interromper o tratamento se estiverem grávidas ou planejando a gravidez. Considerando o seu efeito farmacológico, o alprazolam pode levar à hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada no recém-nascido. Portanto, o tratamento com alprazolam durante a gravidez é recomendado apenas em caso de indicação crítica. Além disso, filhos de mães que usavam benzodiazepinas durante a última parte da gravidez podem apresentar sintomas de abstinência no período pós-parto.

Se o tratamento com alprazolam for necessário durante a última parte da gravidez, doses elevadas devem ser evitadas e os sintomas de abstinência e/ou o síndrome da criança hipotônica, devem ser monitorizados no recém-nascido.

Se o alprazolam foi usado durante a gravidez ou a doente engravidou durante o tratamento com alprazolam, ela deve ser informada dos possíveis efeitos colaterais no recém-nascido.

#### Amamentação

O alprazolam é excretado no leite humano em quantidades pequenas. No entanto, o alprazolam não é recomendado durante a amamentação. É necessário decidir se a amamentação ou o tratamento com alprazolam deve ser descontinuado/limitado, tendo em conta o benefício da amamentação para o recém-nascido e o benefício do tratamento para a mulher.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas**

Alprazolam TAD tem influência moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Sedação, amnésia, dificuldades da concentração e alteração da função muscular podem afetar negativamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Se a duração do sono for insuficiente, há maior probabilidade da capacidade de reação estar diminuída. Os doentes devem ser informados deste perigo e aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento. Estes efeitos são potencializados pelo álcool (ver também secção 4.5).

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados e notificados durante o tratamento com alprazolam com as seguintes frequências:

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ );
- Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ );
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ );
- Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ );
- Muito raros ( $<1/10.000$ );
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos* MedDRA *segundo a base de dados	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças endócrinas	Desconhecida	Hiperprolactinemia*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Diminuição do apetite
	Desconhecida	Anorexia, aumento do apetite
Perturbações do foro	Muito frequentes	Depressão



<b>psiquiátrico</b>	Frequentes	Confusão, desorientação, diminuição da libido, ansiedade, insónia, nervosismo, aumento da libido*
	Pouco frequentes	Mania* (ver secção 4.4), alucinações*, raiva*, agitação*
	Desconhecida	Hipomania*, agressividade*, hostilidade*, pensamentos anómalos*, hiperatividade psicomotora*
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Muito frequentes	Sedação, sonolência, ataxia, compromisso da memória, disartria, tonturas, cefaleia, vertigem
	Frequentes	Perturbação do equilíbrio, perturbação da coordenação, dificuldades de concentração, hipersónia, letargia, tremor, insensibilidade
	Pouco frequentes	Amnésia
	Desconhecida	Perturbação do sistema nervoso autónomo*, distonia*
<b>Afeções oculares</b>	Frequentes	Visão turva
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Obstipação, xerostomia
	Frequentes	Náuseas
	Pouco frequentes	Vómitos, diarreia
	Desconhecida	Perturbação gastrointestinal*, disfagia
<b>Afeções hepatobiliares</b>	Desconhecida	Hepatite*, alteração da função hepática*, icterícia*
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Frequentes	Dermatite*
	Desconhecida	Angioedema*, reação de fotossensibilidade*
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Pouco frequentes	Fraqueza muscular
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Pouco frequentes	Incontinência*
	Desconhecida	Retenção urinária*
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Frequentes	Disfunção sexual*
	Pouco frequentes	Irregularidades menstruais*
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes	Cansaço, irritabilidade
	Desconhecida	Edema periférico*
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Frequentes	Aumento do peso, perda de peso
	Desconhecida	Aumento da pressão intraocular*

\* Efeitos adversos identificados no período pós-comercialização.

#### *Depressão*

Durante o tratamento com benzodiazepinas em indivíduos suscetíveis, a depressão pré-existente pode tornar-se evidente.

#### *Reações psiquiátricas e “paradoxais”*

Reações como inquietação, agitação, irritabilidade, insensibilidade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais são conhecidos por ocorrerem durante o tratamento com benzodiazepinas, especialmente em doentes idosos.

#### *Dependência*

A utilização (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física: a interrupção da terapêutica pode resultar em fenómenos de privação ou de *rebound* (ver secção 4.4). Pode ocorrer dependência psíquica. O uso abusivo das benzodiazepinas tem sido notificado.

### *Amnésia*

A amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas mais altas, aumentando o risco em doses mais altas. Efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Tal como com outras benzodiazepinas, a sobredosagem não coloca a vida em risco, exceto se utilizadas em associação com outros depressores do SNC (incluindo o álcool).

No tratamento da sobredosagem com qualquer medicamento, deve ter-se em conta que múltiplas substâncias podem ter sido tomadas.

### Sintomas

A sobredosagem com benzodiazepinas manifesta-se em geral por graus de depressão do SNC, podendo ir da sonolência ao coma. Em situações ligeiras os sintomas incluem sonolência, confusão mental e letargia; em casos mais graves os sintomas podem incluir ataxia, tonturas, disartria, fraqueza muscular, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, reações paradoxais como agitação, agressividade e alucinações. Pode ocorrer midríase e miose. Pode ocorrer coma raramente e o resultado pode ser fatal.

A ansiedade e a alucinação são as mais comuns durante o tratamento com alprazolam, em comparação com outras benzodiazepinas. Doses altas de alprazolam podem causar depressão respiratória e hipotensão. O alprazolam pode causar convulsões e efeitos cardíacos, como taquicardia. Hipotermia, náusea e vômito podem também ocorrer.

### Toxicidade

25-50 mg de alprazolam em combinação com álcool (2 % no sangue) causaram intoxicação letal em adultos. 0,3 mg/kg de alprazolam causaram intoxicação moderada em crianças com 8 anos de idade, bem como 10 mg de alprazolam em crianças com 13 anos de idade. A dose de 15 mg (com álcool) causou a intoxicação severa, enquanto que a dose de 20 - 40 mg causou intoxicação moderada no adulto.

### Tratamento

Os doentes com sintomas ligeiros de envenenamento devem descansar sob a supervisão do médico. Durante uma intoxicação grave com benzodiazepinas orais, a lavagem gástrica deve ser realizada com proteção das vias respiratórias se o doente estiver inconsciente. Se o doente estiver consciente, o vômito deve ser induzido (dentro de uma hora). Deve ser dado carvão ativado para reduzir a absorção, bem como medidas de suporte para funções respiratórias e cardiovasculares.

Para o tratamento de uma intoxicação grave, os antagonistas das benzodiazepinas devem ser considerados (flumazenilo), juntamente com a perfusão contínua, considerando a atividade prolongada das benzodiazepinas (consultar o RCM do flumazenilo para obter informações sobre a dose). O flumazenilo pode aumentar o risco de convulsões. A diurese forçada e a hemodiálise não têm efeito.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1- Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; código ATC: N05B A12

#### Mecanismo de ação

O alprazolam, como outras benzodiazepinas, tem uma afinidade alta pelo local de ligação das benzodiazepinas no cérebro. Facilita a ação inibitória do neurotransmissor do ácido gama-aminobutírico (GABA), que medeia a inibição pré e pós-sináptica no sistema nervoso central (SNC).

#### Efeitos farmacodinâmicos

O alprazolam é um medicamento ansiolítico. Como outras benzodiazepinas, além das suas propriedades ansiolíticas, o alprazolam tem propriedades sedativas, hipnóticas, enfraquecedoras de músculos e anticonvulsivas.

#### Eficácia e segurança clínica

O alprazolam tem um início de ação rápido nos sintomas de ansiedade comuns, como agitação, inquietação e tensão. Também tem efeito ansiolítico no tratamento da depressão. Quando utilizado em doses terapêuticas o alprazolam raramente provoca sonolência. Em doses ansiolíticas, geralmente provoca ausência ou ligeira fraqueza muscular.

Estudos mostram que o alprazolam é eficaz até 6 meses no tratamento da ansiedade e até 8 meses no tratamento de perturbações de pânico.

O alprazolam provoca uma redução dose-dependente no sono REM e um prolongamento da latência do REM.

Observou-se o desenvolvimento de tolerância para o efeito sedativo, mas não para o efeito ansiolítico do alprazolam.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

A biodisponibilidade do alprazolam é de aproximadamente 90%. A utilização de alprazolam com comida adia a absorção do alprazolam, sem efeito na concentração absorvida. Após a administração oral, 1-2 horas após a administração é máxima no plasma. A concentração plasmática de alprazolam é proporcional à dose administrada.

#### Distribuição

70% do alprazolam está ligado às proteínas séricas. A clearance é de aproximadamente 1 ml/min/kg e o volume de distribuição é de cerca de 1 l/kg.

#### Biotransformação

O alprazolam não causa indução de enzimas ou pode causar indução enzimática leve. O alprazolam é amplamente metabolizado no fígado, principalmente nos metabolitos hidroxilados alfa-hidroxi-alprazolam e 4-hidroxi-alprazolam, antes da excreção de glucuronídeos na urina.

### Eliminação

A semivida de eliminação do alprazolam é de aproximadamente 12 horas. Os metabolitos do alprazolam são biologicamente ativos. A semivida de eliminação dos metabolitos é semelhante à do alprazolam, mas devido às baixas concentrações no plasma, não contribui para o efeito farmacológico.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Genotoxicidade e mutagênese

O alprazolam não foi mutagénico no teste de Ames *in vitro*. O alprazolam não produziu anormalidades cromossômicas no ensaio de micronúcleos em ratos *in vivo* até à dose mais alta testada de 100 mg/kg, o que é 500 vezes superior à dose diária máxima recomendada para humanos de 10 mg/dia.

### Toxicidade crónica e carcinogénese

Não foi observado potencial de evidência carcinogénico durante 2 anos em estudos de bioanálise com alprazolam em ratos com doses até 30 mg/kg/dia (150 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos de 10 mg/dia) e em ratinhos com doses até 10 mg/kg/dia (50 vezes a dose humana máxima diária recomendada de 10 mg/dia).

Quando os ratos foram tratados oralmente com alprazolam a 3, 10 e 30 mg/kg/dia (15 a 150 vezes a dose humana máxima diária recomendada de 10 mg/dia) durante 2 anos, observou-se uma tendência para um aumento relacionado com a dose, no número de cataratas (fêmeas) e vascularização corneal (machos). Estas lesões só apareceram 11 meses após o tratamento.

### Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

O alprazolam não diminuiu a fertilidade em ratos, até à dose mais elevada testada de 5 mg/kg/dia, o que é 25 vezes à dose diária máxima recomendada para humanos de 10 mg/dia. Foi observado um incremento ligeiro da sobrevivência pós-parto quando ratos fêmea foram expostos à mesma dose. Doses muito altas de alprazolam em ratos e coelhos fêmeas grávidas foram associadas a uma maior incidência mortal fetal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

*Cada comprimido de 0,25 mg contém:*

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Crospovidona (tipo A)  
Povidona K25  
Estearato de magnésio (E470b)  
Polissorbato 80

*Cada comprimido de 0,5 mg contém:*

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho  
Crospovidona (tipo A)  
Povidona K25  
Carmin (E120)  
Estearato de magnésio (E470b)  
Polissorbato 80

*Cada comprimido de 1 mg contém:*

Lactose mono-hidratada  
Amido de milho

Crospovidona (tipo A)  
Povidona K25  
Azul patenteado V (E131)  
Estearato de magnésio (E470b)  
Polissorbato 80

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de (PVC/PE/PVDC-Alu): 10, 20, 30, 50, 60, 100 comprimidos, em caixa.  
Blister unidose perfurado (PVC/PE/PVDC-Alu ): 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1 comprimido, em caixa.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

APROVADO EM  
30-07-2018  
INFARMED