

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Frontin 0,25 mg comprimate  
Frontin 0,5 mg comprimate  
Frontin 1 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Frontin 0,25 mg  
Fiecare comprimat conține alprazolam 0,25 mg.

Frontin 0,5 mg  
Fiecare comprimat conține alprazolam 0,5 mg.

Frontin 1 mg  
Fiecare comprimat conține alprazolam 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 96 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

*Frontin 0,25 mg*

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la slab gălbui, marcate cu "E311" pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

*Frontin 0,5 mg*

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare galben deschis, marcate cu "E312" pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

*Frontin 1 mg*

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare roz deschis, marcate cu "E313" pe o față și cu linie mediană pe cealaltă față. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratament de scurtă durată în:

- stări de anxietate moderat-severe (cum ar fi anxietate generalizată, simptome de anxietate asociate cu unele tulburări funcționale sau organice),
- stări de anxietate asociate cu depresie,
- tulburări de panică,
- profilaxie și tratament în delirium tremens și în sindromul de abținere la alcoolici.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza optimă de Frontin trebuie individualizată în funcție de severitatea simptomelor și de răspunsul terapeutic individual. Dacă apar reacții adverse grave la administrarea dozei inițiale, se impune reducerea dozei.

Tratamentul trebuie început cu cea mai mică doză eficientă, iar doza maximă recomandată nu trebuie depășită. La pacienții care necesită doze mari, doza trebuie crescută cu atenție, pentru a evita apariția reacțiilor adverse. Când sunt necesare doze mai mari, trebuie crescută mai întâi doza administrată seara.

În general, pacienții care nu au primit anterior medicație psihotropă vor necesita doze mai mici decât cei aflați în tratament sau cei cu antecedente de alcoolism cronic. În principiu, se recomandă administrarea dozei minime eficiente în mod special la persoanele vârstnice sau debilitate pentru a evita sedarea excesivă sau ataxia.

#### Adulți

##### *Stări de anxietate*

Doza inițială recomandată este de 0,75 – 1 mg alprazolam, administrată în 3 prize zilnice. Doza zilnică recomandată poate fi crescută în funcție de necesități, fără a depăși doza de 4 mg alprazolam pe zi, divizată în mai multe prize.

##### *Stări de anxietate asociate cu depresie*

Doza inițială recomandată este de 3 x 0,5 mg alprazolam pe zi. Doza uzuală de întreținere este de 2,5-3 mg pe zi și poate fi crescută în funcție de necesități, fără a depăși doza de 4,5 mg alprazolam pe zi, divizată în mai multe prize.

##### *Tulburări de panică*

Doza inițială recomandată este de 0,5-1 mg alprazolam, administrată oral seara la culcare sau 0,5 mg de 3 ori pe zi. Doza de întreținere se ajustează în funcție de răspunsul pacientului. Creșterile nu trebuie să depășească 1 mg alprazolam la 3-4 zile.

Studiile clinice au arătat că doza medie zilnică este de  $6 \pm 2$  mg. În mod excepțional, un număr redus de pacienți au necesitat doze de până la 10 mg/zi.

##### *Pacienți vârstnici sau debilitați*

Doza zilnică recomandată este de 0,5-0,75 mg alprazolam, administrată în 2-3 prize. La nevoie doza poate fi crescută, în funcție de tolerabilitate.

Doza inițială trebuie scăzută dacă apar reacții adverse.

### ***Copii și adolescenți***

Siguranța și eficacitatea alprazolamului la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

### **Modalitatea de întrerupere a tratamentului**

Datorită faptului că tratamentul este simptomatic, simptomele inițiale pot re-apărea după întreruperea administrării medicamentului.

Tratamentul se întrerupe treptat, cu reducerea progresivă a dozelor. Se recomandă ca doza zilnică de alprazolam să nu fie scăzută cu mai mult de 0,5 mg la fiecare 3 zile. La unii pacienți poate fi necesară chiar o scădere mai lentă.

### **Durata tratamentului**

Durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct 4.2 ”Doze și mod de administrare”), în funcție de indicație. Necesitatea tratamentului trebuie reevaluată periodic, iar prelungirea tratamentului trebuie bine evaluată, mai ales dacă simptomele sunt ușoare și tratamentul medicamentos poate fi evitat.

În general, durata totală a tratamentului pentru anxietate nu trebuie să depășească 8–12 săptămâni, incluzând și perioada de scădere progresivă a dozei.

Au existat și situații în care pacienții au fost tratați eficace cu alprazolam timp de 8 luni, cum ar fi tulburările de panică și afecțiunile asociate acestora.

În anumite cazuri este necesară prelungirea tratamentului, dar decizia trebuie luată numai după reevaluarea pacientului de către un specialist.

La inițierea tratamentului, poate fi utilă informarea pacientului despre durata limitată a tratamentului și explicarea în mod special a felului în care se va face descreșterea progresivă a dozelor. Mai mult, este important ca pacientul să fie conștient asupra posibilității apariției fenomenului de rebound, reducându-se astfel anxietatea față de aceste simptome, în cazul în care ele ar apărea în perioada de întrerupere a tratamentului. Sunt indicii că, în cazul benzodiazepinelor cu acțiune de scurtă durată, fenomenele de sevraj pot să devină manifeste în intervalul de doze terapeutice, mai ales pentru dozele mari.

La utilizarea de benzodiazepine cu acțiune de lungă durată este importantă atenționarea în privința trecerii la benzodiazepine cu acțiune de scurtă durată, din cauza posibilității apariției simptomelor de sevraj.

Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la alprazolam, la alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- insuficiență respiratorie severă;
- sindromul de apnee în somn;
- insuficiență hepatică severă (risc de encefalopatie);
- miastenia gravis;

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Simptome de sevraj**

Fenomenele de sevraj apar când dozele sunt reduse rapid sau se întrerupe brusc tratamentul.

În cazul unei scăderi prea rapide a dozei sau la oprirea bruscă a tratamentului cu benzodiazepine, inclusiv cu alprazolam, s-au înregistrat reacții adverse de tip rebound sau sevraj (vezi pct. 4.8). Ca urmare, doza trebuie scăzută progresiv (vezi pct. 4.2), mai ales la pacienții epileptici.

Aceste semne și simptome, în special cele grave, sunt înregistrate mai ales la pacienții care au urmat terapie prelungită cu doze excesive.

Manifestări de sevraj s-au înregistrat însă și la întreruperea bruscă a tratamentului administrat în dozele recomandate. Când medicamentul este întrerupt brusc la pacienții care asociază tulburări de panică sau afecțiuni înrudite, simptomele date de recurența atacurilor de panică pot mima manifestările de sevraj.

### Dependență

Utilizarea benzodiazepinelor, inclusiv a alprazolamului, poate duce la toleranță și dependență psihică și fizică. În cazul benzodiazepinelor riscul de dependență crește cu doza și durata tratamentului. Acest risc este crescut la pacienții cu antecedente de alcoolism sau abuz de medicamente.

În timpul tratamentului este interzisă consumarea băuturilor alcoolice.

Farmacodependența poate apărea la utilizarea dozelor terapeutice și/sau la pacienții fără factor de risc individualizat. Riscul de farmacodependență crește când se utilizează combinat mai multe benzodiazepine indiferent de indicația ca anxiolitice sau hipnotice. Au fost raportate și cazuri de abuz.

Odată ce a apărut dependența fizică, oprirea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de sevraj. Acestea pot fi cefalee, durere musculară, anxietate extremă, stare de tensiune, neliniște, confuzie, iritabilitate și insomnie. În cazuri severe, pot apărea următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeală și furnicături la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic, halucinații sau crize epileptice.

Insomnie și anxietate de rebound: la întreruperea tratamentului, poate apărea un sindrom tranzitoriu în cadrul căruia simptomele inițiale, care au condus la tratamentul cu o benzodiazepină, re-apar într-o formă mai accentuată. Sindromul poate fi însoțit de alte reacții, incluzând schimbări de dispoziție, anxietate sau tulburări de somn și stare de neliniște. Deoarece riscul fenomenului de sevraj/rebound este mai mare după oprirea bruscă a tratamentului, se recomandă ca scăderea dozelor să se facă treptat.

La pacienții cu depresie majoră sau anxietate asociată depresiei, benzodiazepinele și substanțele înrudite, nu trebuie prescrise în monoterapie, deoarece pot precipita suicidul sau pot crește riscul de suicid. Prin urmare alprazolamul trebuie folosit cu precauție, iar dozele prescrise trebuie limitate la pacienții cu semne și simptome de tulburări depresive și tendințe suicidare.

Tulburările de panică au fost asociate cu depresii majore primare sau secundare și creșterea incidenței sinuciderilor la pacienții netratați. De aceea, în cazul tratamentului cu doze mari de Frontin a pacienților cu tulburări de panică se recomandă aceleași precauții ca și în cazul altor medicamente psihotrope utilizate la pacienții cu depresie sau la cei care prezintă ideeație sau planuri suicidare.

### *Categorii speciale de pacienți*

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea alprazolamului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, utilizarea alprazolamului la acești pacienți nu este recomandată.

#### Vârstnici și pacienți debilitați

Benzodiazepinele și medicamentele înrudite trebuie utilizate cu precauție la vârstnici datorită riscului de sedare și/sau slăbiciunii musculo-scheletice care poate determina prăbușiri, deseori cu consecințe grave la această grupă de pacienți. La pacienții vârstnici sau debilitați se recomandă în general utilizarea dozei minime eficiente pentru a preveni ataxia și sedarea excesivă.

La pacienții cu funcție renală afectată sau cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată se recomandă prudență la administrarea tratamentului.

În caz de insuficiență respiratorie, trebuie luat în considerare efectul deprimant central al benzodiazepinelor. Scăderea dozei este recomandată și în cazul pacienților cu insuficiență respiratorie cronică datorită riscului de depresie respiratorie.

Se recomandă prudență la pacienții cu glaucom cu unghi închis.

#### Toleranța

O anume pierdere a efectelor hipnotice ale benzodiazepinelor poate apărea după utilizarea lor repetată timp de câteva săptămâni.

#### Reacții psihotice și paradoxale

La anumiți pacienți, îndeosebi la copii și vârstnici, administrarea benzodiazepinelor poate să provoace reacții paradoxale: neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, delir, furie, coșmaruri, halucinații, fenomene psihotice, comportament inadecvat și alte tulburări de comportament (vezi pct. 4.8). În aceste situații, tratamentul trebuie întrerupt.

#### Amnezia

Benzodiazepinele pot provoca amnezie retrogradă. Aceasta apare cel mai adesea la câteva ore după ingestia medicamentului.

Efectele aditive trebuie avute în vedere la asocierea alprazolamului cu alcool etilic, hipnotice sau alte tranchilizante (vezi pct. 4.5). Utilizarea benzodiazepinelor în tratamentul pacienților cu antecedente de alcoolism sau abuz de droguri trebuie făcută cu extremă prudență (vezi pct. 4.5).

#### Riscul utilizării concomitente cu opioide

Utilizarea concomitentă a comprimatelor de Frontin cu opioide poate determina sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Datorită acestui risc, prescrierea concomitentă de medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite cum este Frontin cu opioide trebuie să se facă numai pentru pacienții pentru care nu există altă opțiune terapeutică. În cazul deciziei de a prescrie Frontin concomitent cu opioide trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct. 4.2 "Doze recomandate").

Pacienții trebuie atent monitorizați în ceea ce privește semnele și simptomele unei deprimări respiratorii și sedării. În acest sens, se recomandă informarea pacienților sau a aparținătorilor despre aceste simptome (vezi pct. 4.5).

**Frontin conține lactoză monohidrat.** Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Asocierea cu alcool etilic nu este recomandată deoarece accentuează efectul sedativ al alprazolamului.

Benzodiazepinele, printre care și alprazolamul, produc efecte deprimante aditive la nivelul sistemului nervos central (SNC) în condițiile administrării concomitente cu medicamente antipsihotice, hipnotice, alte anxiolitice/sedative, antidepresive, anticonvulsivante, anestezice, antihistaminice H1. Aceste asocieri necesită prudență.

Interacțiuni farmacocinetice se produc în condițiile administrării alprazolamului simultan cu medicamente care interferează cu metabolizarea sa. Compușii care inhibă anumite enzime hepatice (mai ales citocromul P450 CYP3A4) pot crește concentrația plasmatică și efectele alprazolamului.

Datele din studiile clinice cu alprazolam, studiile *in vitro* cu alprazolam și studiile clinice cu medicamente metabolizate similar cu alprazolamul evidențiază interacțiuni variate de diferite grade și interacțiuni posibile între alprazolam și un număr de medicamente. Pe baza gradului de interacțiune și a tipului de date disponibile se fac următoarele recomandări:

- Administrarea concomitentă cu inhibitori potenți ai citocromului CYP3A4, cum sunt antimicoticele de tip azolic (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) trebuie făcută cu prudență și trebuie luată în considerare reducerea substanțială a dozei.
- Administrarea simultană de nefazodonă, fluvoxamină și cimetidină impune prudență și eventual reducerea dozelor.
- Administrarea concomitentă cu fluoxetină, propoxifen, contraceptive orale, sertralină, diltiazem sau antibiotice macrolide (eritromicină, troleandomicină) se va face cu prudență.
- Alprazolamul crește concentrația plasmatică a litiului, de aceea asocierea trebuie atent monitorizată.
- Alprazolamul crește concentrația plasmatică a imipraminei, dezipraminei (de 3 ori).
- Alprazolamul potențează efectul terapeutic al relaxantelor musculare.
- Interacțiunile dintre alprazolam și inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir) sunt complexe și dependente de timp. Dozele mici de ritonavir au determinat o reducere semnificativă a clearance-ului alprazolamului, o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică și o amplificare a efectelor clinice. Cu toate acestea, după administrarea îndelungată de ritonavir, reducerea clearance-ului alprazolamului este contracarată de inducția CYP3A4. Această interacțiune impune ajustarea dozei de alprazolam sau întreruperea administrării acestuia.
- Creșterea concentrației de digoxină a fost raportată la administrarea concomitentă cu alprazolam, mai ales la pacienții vârstnici (>65 ani). Pacienții care primesc alprazolam și digoxină trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale toxicității digoxinei.

Nu s-au observat efecte asupra timpului de protrombină și asupra concentrației plasmatice a warfarinei, în cazul administrării concomitente cu alprazolam.

#### Opioide

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentelor înrudite cum este Frontin cu opioide crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv deprimant al sistemului nervos central. Doza și durata tratamentului concomitent trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

Atunci când alprazolamul este prescris femeilor aflate la vârstă fertilă, acestea trebuie avertizate să ceară opinia medicului în cazul când sunt însărcinate sau doresc să rămână însărcinate, astfel încât să permită medicului să decidă asupra oportunității continuării tratamentului.

Datele cu privire la teratogenitate precum și efectele asupra dezvoltării postnatale și asupra comportamentului după folosirea de benzodiazepine nu sunt concludente.

Unele studii inițiale cu alți membrii ai clasei benzodiazepinelor au evidențiat că expunerea intrauterină poate fi asociată cu malformații. Studiile ulterioare cu medicamente din clasa benzodiazepinelor nu au evidențiat clar vreun tip de defect.

O mare cantitate de date, provenite din studii clinice, arată că expunerea la benzodiazepine în primul trimestru de sarcină nu este asociată cu o creștere semnificativă a riscului de malformații majore. Totuși, unele studii epidemiologice caz-control au identificat o creștere de 2 ori a riscului de stomatoschisis. Tratamentul cu benzodiazepine în doze mari, în timpul trimestrului doi și trei de sarcină, este asociat cu o scădere a mișcărilor fetale active și variații ale ritmului cardiac fetal.

Atunci când, din motive medicale, tratamentul trebuie administrat în ultima parte a sarcinii, chiar și când sunt administrate doze mici de benzodiazepine, pot să apară la copil hipotonie axială și tulburări de supt – care conduc de multe ori la scăderea ritmului de creștere în greutate. Aceste tulburări sunt tranzitorii și pot să se mențină 1 până la 3 săptămâni, în funcție de timpul de înjumătățire al produsului. În cazul utilizării dozelor mari pot să apară depresie respiratorie, apnee și hipotermie la nou-născut. În unele cazuri, la câteva zile după naștere, a fost observat sindromul de sevraj neonatal, manifestat prin hiperexcitabilitate, agitație și tremor, fără alte manifestări precursoare.

Alprazolamul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă administrarea lui este absolut obligatorie. Dacă alprazolamul este recomandat pe durata sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă pe durata tratamentului cu alprazolam, trebuie să fie informată asupra potențialelor riscuri la care este expus fătul. Benzodiazepinele traversează bariera fetoplacentară și sunt excretate în laptele matern. Copiii femeilor care utilizează benzodiazepine în timpul sarcinii pot prezenta malformații. Acest efect nu a fost cuantificat în cazul alprazolamului. Dacă, din motive medicale, medicamentul este administrat în ultimul trimestru de sarcină sau în timpul nașterii, nou-născutul poate prezenta hipotermie, hipotonie și deprimare respiratorie.

Copiii mamelor care utilizează benzodiazepine în mod cronic în timpul sarcinii pot prezenta în perioada postnatală dependență fizică și fenomene de sevraj.

Dacă tratamentul cu alprazolam este necesar în ultima parte a sarcinii, dozele mari vor fi evitate și trebuie monitorizate simptomele de sevraj și/sau sindromul miopatiei congenitale la nou-născut.

#### *Alăptarea*

Alprazolamul este excretat în concentrații mici în laptele matern. Cu toate acestea nu este recomandată administrarea alprazolamului în timpul alăptării.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Administrarea alprazolamului poate produce sedare, amnezie, tulburări de concentrare și disfuncții musculare, efecte care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Lipsa somnului sau somnul insuficient și consumul de alcool poate accentua aceste efecte (vezi și pct. 4.5). Pacienții trebuie avertizați despre aceste tipuri de reacții și influența lor asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Apariția reacțiilor adverse depinde de sensibilitatea individuală a pacientului și de doza administrată. Reacțiile adverse potențiale se observă, de regulă, la inițierea terapiei și cel mai adesea dispar la continuarea ei sau după scăderea dozei.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<i>Clasificare MedDRA pe aparate și sisteme</i>	<i>Frecvență</i>	<i>Reacții adverse</i>
<b>Tulburări endocrine</b>	Mai puțin frecvente	Hiperprolactinemie
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Frecvente	Scădere a apetitului (anorexie)
<b>Tulburări psihice</b>	Frecvente	Stare confuzională, depresie, dezorientare, scădere a libidoului
	Mai puțin frecvente	Anxietate, insomnie, nervozitate, hipomanie, manie halucinații, furie, agresivitate și ostilitate, agitație, tulburări de libidou, tulburări de gândire, hiperactivitate psihomotorie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Sedare, somnolență
	Frecvente	Ataxie, tulburări de echilibru, dificultăți în coordonare, tulburări de memorie, disartrie, tulburări de atenție, hipersomnie, letargie, amețeli, cefalee, stare de confuzie ușoară
	Mai puțin frecvente	Amnezie, tremor, distonie
	Cu frecvență necunoscută	Dezechilibre ale sistemului nervos autonom
<b>Tulburări oculare</b>	Frecvente	Vedere încețoșată
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Frecvente	Constipație, greață, xerostomie
	Mai puțin frecvente	Tulburări gastro-intestinale, vărsături
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Mai puțin frecvente	Disfuncție hepatică, icter
	Cu frecvență necunoscută	Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Mai puțin frecvente	Dermatită
	Cu frecvență necunoscută	Angioedem, reacție de fotosensibilitate
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară



<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Mai puțin frecvente	Incontinență, retenție urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Mai puțin frecvente	Disfuncții sexuale, dismenoree
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	Astenie, iritabilitate, fatigabilitate
	Cu frecvență necunoscută	Edeme periferice
<b>Investigații diagnostice</b>	Mai puțin frecvente	Modificări de greutate, creștere a presiunii intraoculare

#### *Sevraj*

Sindromul de sevraj a apărut la scăderea bruscă a dozelor sau la oprirea bruscă a benzodiazepinelor, inclusiv alprazolam. Acesta se poate manifesta de la semne precum insomnia și disforia ușoară, până la modificări majore precum crampe abdominale, vărsătură, transpirații, tremor și convulsii. De asemenea, la descreșterea rapidă a dozelor sau la oprirea bruscă a tratamentului, au apărut convulsii de sevraj.

#### *Amnezia*

Amnezia retrogradă poate să apară și la doze terapeutice, riscul fiind mai mare pentru doze mai mari. Amnezia poate fi asociată cu tulburări de comportament (vezi și pct. 4.4).

#### *Depresia*

Prezența unei depresii subclinice poate fi relevată în cursul tratamentului cu benzodiazepine, inclusiv alprazolam.

#### *Tulburări psihiatrice și reacții paradoxale*

Reacții precum incapacitate de a sta liniștit, agitație, iritabilitate, agresivitate, halucinații, atacuri de furie, coșmaruri, psihoză, comportament inadecvat, sunt cunoscute că pot să apară la administrarea de benzodiazepine sau substanțe similare benzodiazepinelor. Ele pot fi uneori severe. Vârșnicii sunt mai predispuși la asemenea reacții.

În multe dintre raportările spontane de reacții nedorite comportamentale, este menționat că pacienții au primit concomitent și alte medicamente cu efecte SNC și/sau prezentau patologii psihice asociate.

Pacienții cu tulburări "limită" de personalitate, cu istoric de comportament agresiv sau violent sau cei cunoscuți cu istoric de abuz de alcool sau alte substanțe, au un risc mai mare de apariție a unor asemenea reacții. Episoade de iritabilitate, ostilitate, gânduri agresive au fost raportate și la pacienții cu stres post-traumatic la care administrarea alprazolamului a fost oprită brusc.

#### *Dependența*

Folosirea alprazolamului, chiar și în doze terapeutice, poate da dependență fizică. Oprirea tratamentului poate conduce la sevraj sau fenomene de rebound. Au fost raportate de asemenea dependența psihică precum și abuzul de alprazolam (vezi și pct. 4.4).

#### *Raportarea reacțiilor adverse suspectate*

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de

raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Ca și în cazul altor benzodiazepine, supradozajul nu trebuie să reprezinte o amenințare pentru viață, cu excepția cazului când este asociat cu utilizarea altor deprimante ale SNC (inclusiv alcool).

În managementul supradozajului cu orice medicament, trebuie avută în vedere probabilitatea administrării mai multor medicamente.

Ca urmare a supradozajului cu benzodiazepine orale, trebuie induse vărsături (în decurs de o oră) dacă pacientul este conștient sau efectuate spălături gastrice cu protejarea căilor respiratorii, dacă pacientul este inconștient. Dacă golirea stomacului nu aduce avantaje, se va administra cărbune activ pentru a reduce absorbția. O atenție deosebită în cadrul terapiei intensive trebuie acordată funcțiilor respiratorie și cardiovasculare.

Supradozajul cu benzodiazepine se manifestă de obicei prin deprimarea gradată a SNC mergând de la somnolență până la comă. În cazurile ușoare, simptomele includ somnolență, confuzie mentală și letargie, în cazuri mai grave, simptomele putând include ataxie, hipotonie, hipotensiune arterială, detresă respiratorie, rareori comă și foarte rar moartea.

Flumazenilul poate fi util ca antidot.

Utilizarea flumazenilului ca antidot este contraindicată în următoarele situații:

- administrarea concomitentă de antidepresive triciclice
- administrarea concomitentă de medicamente cu potențial convulsivant
- anomalii ECG de tipul lărgirii complexului QRS sau prelungirii intervalului QT (modificări care sugerează folosirea concomitentă de antidepresive triciclice).

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: anxiolitice, derivați de benzodiazepine, codul ATC: N05BA12

Alprazolamul este o benzodiazepină anxiolitică, triazolobenzodiazepină. Toate benzodiazepinele au proprietăți similare: anxiolitice, hipnotice-sedative, miorelaxante, anticonvulsivante; diferențele cantitative și cele farmacocinetice determină indicații terapeutice diverse.

Acțiunea benzodiazepinelor se exercită prin legarea de situsul benzodiazepinic de la nivelul receptorului GABA<sub>a</sub> potențând inhibiția neuronală mediată de acidul gama-aminobutiric (GABA).

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Absorbție

După administrare orală, alprazolamul se absoarbe rapid, concentrația plasmatică maximă atingându-se după 1-2 ore.

#### Distribuție

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 12-15 ore iar clearance-ul plasmatic este de 1,1 ml/min și kg. La pacienții vârstnici timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 16 ore.

#### Metabolizare

Alprazolamul este metabolizat de izoenzimele citocromului P450. Principalii săi metaboliți sunt alfa-hidroxi-alprazolam și o benzofenonă derivată din alprazolam. Concentrațiile plasmatică ale acestor metaboliți sunt extrem de mici. Activitatea biologică a alfa-hidroxi-alprazolamului este aproximativ jumătate din cea a alprazolamului. Metabolitul benzofenonic este practic inactiv.

Metaboliții au timpi de înjumătățire plasmatică asemănători alprazolamului.

#### Eliminare

Alprazolamul și metaboliții săi sunt excretați mai ales pe cale urinară.

Legarea de proteinele plasmatică este de 80%.

Parametrii farmacocinetici sunt modificați la pacienții cu leziuni hepatice alcoolice, insuficiență hepatică și vârstnici.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Carcinogenitate*

În cadrul unor studii desfășurate pe durata a 2 ani la șobolani cărora li s-au administrat doze de 30 mg/kg/zi (de 150 ori mai mult decât doza zilnică maximă recomandată la om) și la șoareci cărora li s-au administrat doze de 10 mg/kg/zi (de 50 ori mai mult decât doza zilnică maximă recomandată la om), nu au fost observate efecte carcinogene.

#### *Mutagenitate*

În cadrul testelor efectuate pe micronucleii de șobolan cu alprazolam în doze până la 100 mg/kg, adică de 500 de ori mai mare decât doza zilnică maximă recomandată la om (10 mg), medicamentul nu a avut efecte mutagene. Alprazolamul nu a indus efecte mutagene nici în cadrul testelor de lezare a ADN/eluție alcalină *in vitro* sau al testului Ames.

#### *Efecte asupra fertilității și asupra funcției de reproducere*

Alprazolamul în doze până la 5 mg/kg și zi (și anume, de 25 ori mai mult decât doza zilnică maximă recomandată la om - 10 mg) nu a afectat fertilitatea la șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Frontin 0,25 mg*

Lactoză monohidrat,

Celuloză microcristalină,

Amidon de porumb,

Stearat de magneziu,

Laurilsulfat de sodiu,  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru.

*Frontin 0,5 mg*

Lactoză monohidrat,  
Celuloză microcristalină,  
Amidon de porumb,  
Stearat de magneziu,  
Laurilsulfat de sodiu,  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
Oxid galben de fer (E 172).

*Frontin 1 mg*

Lactoză monohidrat,  
Celuloză microcristalină,  
Amidon de porumb,  
Stearat de magneziu,  
Laurilsulfat de sodiu,  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
Oxid roșu de fer (E 172).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

*Frontin 0,25 mg, Frontin 0,5 mg*

2 ani

*Frontin 1 mg*

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună a 30 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună a 100 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Frontin 0,25 mg  
**12916/2020/01-02**  
Frontin 0,50 mg  
**12917/2020/01-02**  
Frontin 1 mg  
**12918/2020/01-02**

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Ianuarie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie, 2022