

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alprazolam EG 0,25 mg comprimés  
Alprazolam EG 0,5 mg comprimés  
Alprazolam EG 1 mg comprimés  
Alprazolam EG 2 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé d'Alprazolam EG contient respectivement 0,25 mg ; 0,5 mg ; 1 mg ou 2 mg d'alprazolam.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé d'Alprazolam EG 0,25 mg contient 97,32 mg de lactose monohydraté et 0,12 mg de benzoate sodique (E211).

Chaque comprimé d'Alprazolam EG 0,5 mg contient 97,00 mg de lactose monohydraté et 0,12 mg de benzoate sodique (E211).

Chaque comprimé d'Alprazolam EG 1 mg contient 96,53 mg de lactose monohydraté et 0,12 mg de benzoate sodique (E211).

Chaque comprimé d'Alprazolam EG 2 mg contient 193,13 mg de lactose monohydraté et 0,23 mg de benzoate sodique (E211).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Alprazolam EG est indiqué pour le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété chez l'adulte. Alprazolam EG n'est indiqué que si le trouble est sévère, invalidant ou expose l'individu à une détresse extrême

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Durée du traitement

Alprazolam EG doit être utilisé à la dose efficace la plus faible possible, pendant la durée la plus courte possible et pendant un maximum de 2 à 4 semaines. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée fréquemment. Un traitement à long terme n'est pas recommandé. Le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

##### Posologie

La dose optimale d'Alprazolam EG (alprazolam) doit être déterminée au cas par cas en fonction de la gravité des symptômes et de la réaction du patient. En cas d'effets secondaires graves avec la posologie initiale, la dose doit être réduite. La dose quotidienne habituelle suffira généralement chez la plupart des patients. Dans les cas rares où une dose plus élevée est requise, celle-ci doit être adaptée progressivement en commençant par une dose plus élevée le soir pour éviter les effets secondaires. En

Résumé des caractéristiques du produit

général, les patients qui n'ont pas encore pris de substances psychotropes nécessiteront des doses inférieures à celles des patients qui ont déjà été traités avec des tranquillisants, antidépresseurs ou hypnotiques ou des alcooliques chroniques. Pour éviter l'ataxie et l'hypersédation, il est conseillé d'utiliser la dose minimale effective. C'est surtout important chez les personnes âgées et/ou les patients affaiblis.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'alprazolam chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies ; pour cette raison, l'utilisation de l'alprazolam n'est pas recommandée.

#### *Traitement de l'anxiété*

Posologie quotidienne. La dose initiale habituelle varie de 0,25 mg à 0,5 mg trois fois/jour. Cette posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale répartie de 4 mg.

#### *Traitements des patients gériatriques ou affaiblis*

Chez les patients gériatriques ou affaiblis, la dose initiale habituelle est de 0,25 mg deux à trois fois par jour, à majorer au besoin en fonction de la tolérance.

La dose initiale doit être réduite s'il se produit des effets indésirables.

#### Interruption du traitement

Vu qu'il s'agit d'un traitement symptomatique, les symptômes initiaux peuvent réapparaître après l'arrêt du traitement. La dose doit être diminuée progressivement en commençant par une dose vespérale plus élevée, afin d'éviter les effets indésirables.

Le traitement doit être le plus court possible. Le patient doit être régulièrement réévalué et la nécessité d'un traitement prolongé doit être évaluée, surtout lorsque les symptômes du patient sont plus légers et pourraient ne plus nécessiter de traitement médicamenteux. La durée moyenne du traitement ne peut dépasser 2 à 4 semaines.

#### Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3 Contre-indications**

Alprazolam EG est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité à l'alprazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- myasthénie grave.
- insuffisance respiratoire sévère.
- syndrome d'apnées du sommeil.
- une insuffisance hépatique sévère.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### *Durée du traitement*

La durée du traitement doit être aussi courte que possible et ne pas dépasser 2 à 4 semaines (voir rubrique 4.2). La prolongation du traitement au-delà de ces périodes ne doit pas se faire sans une réévaluation de la situation.

Il peut être approprié d'informer le patient au début du traitement que le traitement est limité dans le temps et d'expliquer exactement comment la posologie sera progressivement diminuée. Il existe des preuves suggérant que des symptômes de sevrage peuvent survenir dans l'intervalle posologique lors de l'utilisation de benzodiazépines à courte durée d'action, en particulier à des doses élevées. Lorsque des benzodiazépines à action prolongée sont utilisées, il est important d'informer le patient qu'il ne doit pas

passer à une benzodiazépine à courte durée d'action, car des symptômes de sevrage peuvent alors se développer.

### **Dépendance**

L'utilisation de benzodiazépines peut induire le développement d'une dépendance et accoutumance physique et psychique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus médicamenteux. Une pharmacodépendance peut survenir en cas d'utilisation de doses thérapeutiques et/ou chez les patients ne présentant aucun facteur de risque individuel. Il existe un risque accru de pharmacodépendance en cas d'utilisation combinée de plusieurs benzodiazépines, indépendamment de l'indication anxiolytique ou hypnotique. Des cas d'abus médicamenteux ont également été rapportés.

L'abus de médicaments est un risque connu pour l'alprazolam et d'autres benzodiazépines, et les patients doivent être surveillés en conséquence lorsqu'ils reçoivent de l'alprazolam. L'alprazolam peut faire l'objet d'un usage détourné. Des cas de décès liés à un surdosage ont été signalés lorsque l'alprazolam est associé à d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), y compris des opioïdes, d'autres benzodiazépines et de l'alcool. Ces risques doivent être pris en compte lors de la prescription ou de la délivrance d'alprazolam. Pour réduire ces risques, la quantité appropriée la plus faible doit être utilisée et les patients doivent être informés de la conservation et de l'élimination appropriés du médicament non utilisé (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

### **Symptômes de sevrage**

La diminution rapide ou l'arrêt brutal des benzodiazépines, en ce compris l'alprazolam, peuvent conduire à des phénomènes de rebond ou des symptômes de sevrage (voir rubrique 4.8). Ils peuvent inclure des céphalées, des douleurs musculaires, une anxiété extrême, une tension, une agitation, une confusion, une irritabilité et une insomnie. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises épileptiques.

Ces signes et symptômes et surtout les formes les plus graves, sont en général observés le plus souvent chez les patients traités avec des doses exceptionnellement élevées pendant une période prolongée.

Toutefois, les symptômes de sevrage sont également signalés après un arrêt brutal des doses thérapeutiques de benzodiazépines. Par conséquent à l'arrêt du traitement, la dose doit être réduite progressivement et avec un suivi médical adapté (voir rubrique 4.2 "Posologie et mode d'administration" et "interruption du traitement"), surtout chez les épileptiques.

### **Groupes de patients particuliers**

La prudence est par conséquent de rigueur pour prescrire des benzodiazépines à des personnes qui ont tendance à abuser des médicaments (par exemple alcooliques, toxicomanes) vu qu'une prédisposition à l'accoutumance et à la dépendance existe chez ces patients (voir rubrique 4.5 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions').

Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée, les précautions d'usage doivent être respectées.

Les précautions nécessaires doivent être respectées chez les patients souffrant d'un glaucome aigu à angle fermé.

#### *Sujets âgés*

Les benzodiazépines et les produits similaires doivent être administrés avec prudence chez les sujets âgés, en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique pouvant favoriser les chutes, souvent avec des conséquences graves parmi cette population. Chez les patients gériatriques ou affaiblis, il est conseillé d'utiliser la dose minimale pour éviter l'ataxie ou l'hypersédation.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du produit chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Pour cette raison, l'utilisation de l'alprazolam n'est pas recommandée.

### **Tolérance**

La tolérance ou l'augmentation de la dose sont rarement enregistrées avec l'alprazolam. Une certaine perte d'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines peut se développer après une utilisation

répétée de plusieurs semaines. Une tolérance vis-à-vis de l'activité sédatrice a été démontrée, mais pas vis-à-vis de l'effet anxiolytique de l'alprazolam.

### **Réactions psychiatriques et paradoxales**

Ne pas utiliser les benzodiazépines ni les substances de type benzodiazépine seules pour le traitement de la dépression, car elles peuvent augmenter ou précipiter le risque de suicide. Chez les patients ayant des signes et des symptômes d'un trouble dépressif ou des tendances suicidaires, l'alprazolam doit donc s'utiliser avec prudence et le conditionnement prescrit doit être limité. (voir rubrique 4.8)

Des épisodes d'hypomanie et de manie ont été rapportés en association avec l'utilisation d'alprazolam chez les patients dépressifs. On sait que des réactions telles qu'une nervosité, une agitation, une irritabilité, une agressivité, un délire, des accès de colère, des cauchemars, des hallucinations, des psychoses, un comportement inadéquat et d'autres effets indésirables comportementaux surviennent au cours de l'utilisation de benzodiazépines. Si ces effets surviennent, arrêter l'utilisation du médicament. La survenue de ces effets indésirables est plus probable chez les enfants et les patients âgés. (voir rubrique 4.8)

### **Amnésie**

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. L'affection survient le plus souvent quelques heures après l'ingestion du médicament et donc, pour diminuer le risque de présenter cet effet, les patients doivent s'assurer qu'ils pourront bénéficier d'une période de sommeil ininterrompu de 7 à 8 heures.

### **Risque de l'utilisation concomitante d'opioïdes**

L'utilisation concomitante d'Alprazolam EG et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Alprazolam EG avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire Alprazolam EG en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible (voir aussi la recommandation posologique générale dans la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins (lorsque d'application) d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

### **Alprazolam EG contient du lactose**

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **Alprazolam EG contient du benzoate sodique (E211)**

*Alprazolam EG 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg comprimés* : Ce médicament contient 0,12 mg de benzoate sodique par comprimé.

*Alprazolam EG 2 mg comprimés* : Ce médicament contient 0,23 mg de benzoate sodique par comprimé. L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal chez les nouveau nés (jusqu'à 4 semaines) pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

### **Alprazolam EG contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les benzodiazépines, dont l'alprazolam, provoquent un effet inhibiteur additionnel sur le système nerveux central (SNC) si elles sont utilisées en même temps que d'autres psychotropes, des anticonvulsivants, des antihistaminiques, de l'alcool et d'autres substances qui agissent sur le SNC.

La prise concomitante d'alcool est déconseillée. L'alprazolam doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est associé à des dépresseurs du SNC. Les effets dépresseurs centraux peuvent être potentialisés par la prise concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques/sédatifs, d'antidépresseurs, d'analgésiques narcotiques, d'antiépileptiques, d'anesthésiques et d'antihistaminiques sédatifs.

Les analgésiques narcotiques peuvent aussi favoriser l'euphorie, entraînant une augmentation de la dépendance psychique.

On n'a pas observé d'influence sur le temps de prothrombine ni sur les taux plasmatiques de warfarine.

Des concentrations augmentées de digoxine ont été rapportées lorsque l'alprazolam était co-administré en particulier chez les personnes âgées (>65 ans). Les patients qui reçoivent de l'alprazolam et de la digoxine doivent pour cette raison être surveillés pour les signes et symptômes en rapport avec la toxicité de la digoxine.

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire lorsque l'alprazolam est administré en même temps que des médicaments qui interfèrent avec son métabolisme.

### **Opioides**

L'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Alprazolam EG avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

### *Inhibiteurs du CYP3A4*

Les médicaments qui inhibent certaines enzymes hépatiques (surtout le système enzymatique du cytochrome P450 3A4), peuvent augmenter la concentration de l'alprazolam et en renforcer l'effet. Les données d'études cliniques menées avec l'alprazolam, d'études in vitro menées avec l'alprazolam et d'études cliniques réalisées avec des médicaments dont le métabolisme est semblable à celui de l'alprazolam mettent en évidence des degrés d'interaction variables et des interactions possibles avec l'alprazolam pour un certain nombre de médicaments. En fonction du degré d'interaction et du type de données disponibles, les recommandations suivantes s'appliquent :

- il n'est pas conseillé d'utiliser simultanément du kétoconazole, de l'itraconazole ou d'autres médicaments antifongiques du type azolé.
- une utilisation prudente et une réduction éventuelle de la dose sont conseillées lors d'utilisation simultanée de néfazodone, de fluvoxamine et de cimétidine.
- la prudence s'impose lors d'utilisation simultanée de fluoxétine, de propoxyphène, de contraceptifs oraux, de sertraline, de diltiazem ou d'antibiotiques de type macrolide tels que l'érythromycine et la clarithromycine.

### *Inducteurs du CYP3A4*

L'alprazolam étant métabolisé par le CYP3A4, les inducteurs de cette enzyme (ex carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine et millepertuis) peuvent induire une diminution de l'effet de l'alprazolam.

Les interactions entre les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et l'alprazolam sont complexes et temps-dépendantes. À court terme, de faibles doses de ritonavir ont entraîné une altération sévère de la clairance de l'alprazolam, un allongement de sa demi-vie d'élimination et une potentialisation des effets cliniques. Toutefois, lors de l'exposition prolongée au ritonavir, l'induction du CYP3A4 a annulé cette inhibition. Cette interaction nécessitera une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par alprazolam.

Une augmentation moyenne respective de 31% et 20% des taux plasmatiques steady-state de l'imipramine et de la désipramine a été rapportée en cas d'administration simultanée d'Alprazolam EG à raison de 4 mg/jour. L'importance clinique de ces modifications n'est pas encore connue.

Les interactions avec l'isoniazide ou la rifampicine n'ont pas été évaluées.

La cinétique de l'alprazolam n'est pas modifiée par l'administration simultanée de propranolol ou de disulfiram.

Après l'administration simultanée de benzodiazépines et d'acide valproïque, un risque plus élevé de psychose a été révélé.

La théophylline contrecarre l'effet des benzodiazépines.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

L'alprazolam ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne requière un traitement avec l'alprazolam. Si l'alprazolam est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend de l'alprazolam, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Lorsque l'alprazolam est prescrit à une femme en période fertile, elle doit être prévenue qu'elle doit contacter son médecin si elle souhaite devenir enceinte ou si elle est enceinte, de telle sorte que le médecin puisse prendre la décision d'arrêter le traitement.

Les benzodiazépines traversent la barrière fœto-placentaire. Les données sur la tératogénicité et les effets sur le comportement développemental et post-partum associés au traitement aux benzodiazépines sont contradictoires. Un nombre important de données issues d'études de cohorte indiquent que l'exposition aux benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse n'est pas associée à un risque accru de malformations majeures. Néanmoins, certaines études épidémiologiques cas-témoin ont révélé un risque accru de fentes labio-palatines. Les données indiquent que le risque d'avoir un enfant souffrant d'une fente labio-palatine après une exposition maternelle aux benzodiazépines est inférieur à 2/1000, par rapport au taux prévu pour ces anomalies d'environ 1/1000 au sein de la population générale.

Le traitement par des doses élevées de benzodiazépines pendant le second et/ou le troisième trimestre de la grossesse a induit une diminution des mouvements actifs du fœtus et une variabilité du rythme cardiaque fœtal.

Si, pour des raisons médicales, le traitement doit être administré pendant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant l'accouchement, même en cas d'administration de doses faibles, un syndrome de « l'enfant flasque » peut s'observer et s'accompagner de symptômes tels qu'une hypothermie, une hypotonie axiale et des troubles de la succion donnant lieu à une mauvaise prise de poids. En cas d'administration de doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Ces signes sont réversibles mais peuvent durer de 1 à 3 semaines, en fonction de la demi-vie du produit. Les enfants dont la mère a pris des benzodiazépines de manière chronique pendant la grossesse, peuvent avoir développé une dépendance physique et il peut dès lors se produire des symptômes de sevrage au cours du développement postnatal. Ils se traduisent par une hyperexcitabilité, une agitation et des tremblements du nouveau-né survenant quelques jours après la naissance. L'apparition des symptômes de sevrage après la naissance dépend de la demi-vie de la substance.

En tenant compte de ces données, l'utilisation d'alprazolam peut être envisagée pendant la grossesse, si les indications thérapeutiques et la posologie sont scrupuleusement respectées.

Si le traitement par alprazolam s'avère nécessaire pendant le dernier trimestre de la grossesse, éviter l'administration de doses élevées et surveiller la survenue éventuelle de symptômes de sevrage et/ou du syndrome de l'enfant flasque chez le nouveau-né.

##### Allaitement

De faibles quantités d'alprazolam sont excrétées dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Bien que l'administration de benzodiazépines n'est pas conseillée pendant la lactation, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec alprazolam en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. Voir rubrique 4.4 pour des informations sur l'arrêt du traitement par alprazolam.

### Fertilité

L'alprazolam n'a pas affecté la fertilité chez les rats jusqu'à la dose testée la plus élevée de 5 mg/kg (dose équivalente chez l'homme de 0,8 mg/kg), environ 5 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'homme (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Comme pour d'autres substances agissant sur le système nerveux central, les patients qui sont traités par l'Alprazolam EG doivent être mis en garde qu'une sédation, une amnésie, une altération de la concentration et une altération de la fonction musculaire peuvent influencer négativement l'aptitude à conduire des véhicules à moteur ou à utiliser des machines dangereuses. En cas de durée de sommeil insuffisante, le risque d'altération de la vigilance peut augmenter (voir rubrique 4.5: 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions').

Pour les mêmes raisons, les patients doivent être mis en garde contre l'utilisation simultanée d'alcool et d'inhibiteurs du SNC en cas de traitement avec l'Alprazolam EG.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets secondaires les plus gênants d'Alprazolam EG reposent sur une amplification de l'activité pharmacologique de l'alprazolam. L'apparition ou non de certains effets secondaires tient à la sensibilité individuelle du patient et à la dose administrée. Les effets secondaires éventuels sont généralement observés au début du traitement et disparaissent progressivement au fil de l'administration du médicament ou en cas de réduction de la dose.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par alprazolam, selon les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10.000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables associés au traitement par l'alprazolam chez les patients participant à des études cliniques contrôlées et rapportés lors de l'expérience post-commercialisation étaient les suivants :

- Affections hématologiques et du système lymphatique  
*Rare* : agranulocytose
- Affections du système immunitaire  
*Rare* : réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques ou anaphylaxie)
- Affections endocriniennes  
*Fréquence indéterminée* : hyperprolactinémie\*
- Troubles du métabolisme et de la nutrition  
*Fréquent* : diminution de l'appétit
- Affections psychiatriques  
*Très fréquent* : dépression  
*Fréquent* : confusion, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido  
*Peu fréquent* : manie\* (voir rubrique 4.4), hallucinations\*, colère\*, agitation\*, dépendance médicamenteuse  
*Fréquence indéterminée* : hypomanie\*, agressivité\*, hostilité\*, pensées anormales\*, hyperactivité psychomotrice\*, abus de médicaments\*
- Affections du système nerveux  
*Très fréquent* : sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête

Résumé des caractéristiques du produit

*Fréquent* : troubles de l'équilibre, troubles de la coordination, troubles de la concentration, hypersomnie, léthargie, tremblements

*Peu fréquent* : amnésie

*Fréquence indéterminée* : déséquilibre du système nerveux autonome\*, dystonie\*

- Affections oculaires

*Fréquent* : vision trouble

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

*Rare* : dépression respiratoire chez des patients CARA

- Affections gastro-intestinales

*Très fréquent* : constipation, sécheresse de la bouche

*Fréquent* : nausées

*Rare* : anorexie

*Fréquence indéterminée* : troubles gastro-intestinaux\*

- Affections hépatobiliaires

*Rare* : cholestase

*Fréquence indéterminée* : hépatite\*, anomalies de la fonction hépatique\*, jaunisse\*

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*Fréquent* : dermatite\*

*Fréquence indéterminée* : Œdème de Quincke\*, réaction de photosensibilité\*

- Affections musculo-squelettiques et systémiques

*Peu fréquent* : Faiblesse musculo-squelettique

- Affections du rein et des voies urinaires

*Peu fréquent* : incontinence\*

*Fréquence indéterminée* : rétention urinaire\*

*Rare* : anomalies sporadiques de l'ovulation et gynécomastie

- Affections des organes de reproduction et du sein

*Fréquent* : dysfonction sexuelle\*

*Peu fréquent* : menstruations irrégulières\*

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Très fréquent* : fatigue, irritabilité

*Fréquence indéterminée* : œdème périphérique

*Peu fréquent* : syndrome de sevrage\*

- Investigations

*Fréquent* : diminution du poids, augmentation du poids

*Fréquence indéterminée* : augmentation de la pression intraoculaire\*

\* Effet indésirable identifié après commercialisation.

Lors de traitement à doses élevées on a observé les effets indésirables suivants plus souvent qu'avec un Placebo : sédation, somnolence, fatigue, ataxie, troubles de la coordination, troubles de la parole. Les effets secondaires suivants ont été observés moins souvent : changement d'humeur, symptômes gastro-intestinaux, dermatite, troubles de la mémoire, dysfonctionnement sexuel, troubles cognitifs et confusion.

D'autres effets imputables à l'utilisation des benzodiazépines (même à des doses thérapeutiques) sont :

- réactions paradoxales telles qu'irritabilité, stimulation, colère, comportement agressif ou hostile, agitation accrue, nervosité, anxiété ou insomnie. Dans de nombreux rapports de cas spontanés d'effets indésirables comportementaux, les patients recevaient concomitamment d'autres médicaments du SNC

et/ou étaient décrits comme ayant des antécédents d'affections psychiatriques. Les patients qui ont un trouble de personnalité borderline, des antécédents de comportements violent ou agressif dans le passé, ou d'abus d'alcool ou de médicaments peuvent être à risque de présenter de tels effets. Des cas d'irritabilité, hostilité et pensées intrusives ont été rapportés lors de l'arrêt de traitement par l'alprazolam chez des patients souffrant de troubles de stress post-traumatiques.

- la dépendance psychique et physique;
- les symptômes de sevrage:

Lorsqu'une dépendance physique s'est développée, un arrêt brutal du traitement peut s'accompagner de symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent varier de céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité à une déréalisation, une dépersonnalisation, une baisse de l'ouïe, une raideur et des picotements dans les extrémités, une hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, des hallucinations ou des crises épileptiques.

Des phénomènes de rebond tels qu'insomnie et anxiété peuvent se produire à l'arrêt du traitement. Des modifications de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'agitation peuvent également y être associés. On a fait état d'une consommation abusive de benzodiazépines.

Ces signes et symptômes, surtout leurs formes graves, sont généralement observés chez les patients recevant des doses exceptionnellement élevées pendant une période prolongée. Les symptômes de sevrage sont cependant signalés aussi après la diminution rapide ou l'arrêt brutal des doses thérapeutiques de benzodiazépines. En réduisant progressivement la dose, ce symptôme est évité.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - [www.afmmps.be](http://www.afmmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

### **4.9 Surdosage**

Les symptômes de surdosage à l'Alprazolam EG sont une augmentation de l'activité pharmacologique telle que l'ataxie et la somnolence. Bien qu'un surdosage de benzodiazépine ne soit généralement pas fatal, il faut toujours envisager la possibilité que des agents déprimant le SNC tels que l'alcool et les barbituriques aient été absorbés et il faut tenir compte de l'éventuelle pathologie sous-jacente. Le traitement doit être adapté à ces circonstances.

Après un surdosage avec des benzodiazépines par voie orale, induire des vomissements (dans l'heure suivant l'ingestion) si le patient est conscient ou réaliser un lavage gastrique s'accompagnant d'une protection des voies respiratoires si le patient est inconscient. Si la réalisation d'une vidange gastrique ne présente aucun bénéfice, administrer du charbon actif pour diminuer l'absorption. Accorder une attention particulière aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire en soins intensifs.

Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central, allant d'une somnolence à un coma. Dans les cas légers, les symptômes incluent une somnolence, une confusion mentale et une léthargie. Dans les cas plus sévères, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès.

En cas de coma, le traitement est principalement symptomatique, des complications telles que l'étouffement en raison de la ptôse de la langue ou l'aspiration du contenu gastrique devant être évitées. L'administration intraveineuse de liquide est nécessaire pour éviter une déshydratation.

En cas de combinaison avec d'autres sédatifs, il est d'une importance primordiale de soutenir les fonctions vitales. Si plus de dix fois la dose journalière a été absorbée en une fois, un lavage d'estomac est indiqué peu après l'absorption. Il est connu que l'effet après absorption d'une dose très élevée peut persister pendant une période prolongée.

Une combinaison de charbon adsorbant et d'un laxatif peut également être administrée. Une diurèse

Résumé des caractéristiques du produit

forcée ou une hémodialyse ne sont guère utiles.

En cas d'intoxication sévère avec coma ou insuffisance respiratoire, on peut utiliser comme antidote une administration IV de flumazénil. L'utilisation de flumazénil comme antidote est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Utilisation d'antidépresseurs tricycliques
- Utilisation simultanée de médicaments qui déclenchent des convulsions
- Anomalies de l'ECG telles qu'allongement du complexe QRS ou de l'intervalle QT (qui permet de supposer une utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés de benzodiazépines, code ATC : N05BA12

#### Mécanisme d'action

Alprazolam EG contient une triazolobenzodiazépine. Toutes les benzodiazépines présentent des propriétés qualitativement similaires : anxiolyse, hypnosédation, myorelaxation, anti-convulsion. Cependant, il existe des différences pharmacodynamiques quantitatives qui ont conduit à différents champs d'application. Il est généralement admis que l'action des benzodiazépines se fonde sur un renforcement de l'inhibition neurale avec, en médiateur, l'acide gamma-aminobutyrique.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Absorption

Une à deux heures après l'administration orale, les taux plasmatiques maximum sont atteints.

#### Distribution

In vitro, l'alprazolam est lié aux protéines sériques à raison de 80 %.

#### Biotransformation

Le temps de demi-vie de l'alprazolam se situe entre 12 et 15 heures et est en moyenne de 16 heures chez les sujets âgés. L'alprazolam est principalement oxydé. Les principaux métabolites de l'alprazolam sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et un dérivé de benzophénone. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont extrêmement faibles. L'activité biologique de l'alpha-hydroxy-alprazolam s'élève à environ la moitié de celle de l'alprazolam. Leur temps de demi-vie s'avère du même ordre de grandeur que celui de l'alprazolam. Le dérivé de benzophénone est pratiquement inactif.

#### Elimination

L'alprazolam et ses métabolites sont principalement excrétés par l'urine.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Mutagenèse, cancérogenèse, fertilité et effets oculaires

L'alprazolam ne s'est pas montré mutagène au test in vitro d'Ames. L'alprazolam n'a pas généré d'aberrations chromosomiales dans l'essai in vivo du micronoyau jusqu'à la dose testée la plus élevée de 100 mg/kg.

Aucune évidence de cancérogenèse n'a été observée lors d'études d'essais biologiques de deux ans avec l'alprazolam chez les rats à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (dose équivalente chez l'homme de 4,8 mg/kg) et chez les souris à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg (dose équivalente chez l'homme de 0,8 mg/kg), valeurs qui sont environ 28 fois et 5 fois, respectivement, l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'homme de 10 mg (0,17 mg/kg).

L'alprazolam n'a pas affecté la fertilité chez les rats jusqu'à la dose testée la plus élevée de 5 mg/kg (dose équivalente chez l'homme de 0,8 mg/kg), environ 5 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'homme.

#### Résumé des caractéristiques du produit

Lorsque des rats sont traités avec de l'alprazolam par voie orale aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg (dose équivalente chez l'homme allant de 0,5 mg/kg à 4,8 mg/kg) pendant 2 ans, ce qui représente 3 à 28 fois l'exposition quotidienne maximale chez l'homme, on a constaté une tendance à une augmentation dose-dépendante de l'incidence de la cataracte et de la vascularisation cornéenne, respectivement chez des femelles et des mâles. Ces lésions ne sont apparues qu'après 11 mois de traitement.

Lors d'études de toxicité à doses répétées d'une durée de 12 mois menées chez des chiens, des convulsions se sont produites aux des doses de 3 mg/kg (dose équivalente chez l'homme de 1,7 mg/kg) ou plus, ce qui correspond environ à 10 fois l'exposition quotidienne maximale chez l'homme. La durée et l'incidence des épisodes convulsifs dépendaient de la dose et ces épisodes ont parfois été fatals. La pertinence chez l'homme n'a pas été établie.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Alprazolam EG 0,25 mg comprimés

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, docusate sodique, benzoate sodique (E211), silice colloïdale anhydre, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium

#### Alprazolam EG 0,5 mg comprimés

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, docusate sodique, benzoate sodique (E211), silice colloïdale anhydre, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, érythroazine (E127)

#### Alprazolam EG 1 mg comprimés

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, docusate sodique, benzoate sodique (E211), silice colloïdale anhydre, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, indigotine (E132)

#### Alprazolam EG 2 mg comprimés

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, docusate sodique, benzoate sodique (E211), silice colloïdale anhydre, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

2 ans : Alprazolam EG 0,25 mg comprimés (plaquette) : BE205317

### 6.4. Précautions particulières de conservation

#### Alprazolam EG 0,25 mg

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

#### Alprazolam EG 0,5 mg - Alprazolam EG 1 mg - Alprazolam EG 2 mg

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Alprazolam EG comprimés sont emballés dans des plaquettes en PVC/Al ou dans des piluliers en HDPE.

Plaquette (PVC/Al)

Alprazolam EG 0,25 mg comprimés : Plaquette avec 10, 20, 50, 60, 90, 100 comprimés. Alprazolam EG 0,5 mg comprimés : Plaquette avec 10, 20, 50, 60, 90, 100 comprimés. Alprazolam EG 1 mg comprimés : Plaquette avec 10, 20, 50, 60, 90, 100 comprimés. Alprazolam EG 2 mg comprimés : Plaquette avec 10, 20, 50, 60, 90, 100 comprimés.

Pilulier (HDPE)

Alprazolam EG 0,25 mg comprimés : 100 comprimés.  
Alprazolam EG 0,5 mg comprimés : 100 comprimés.  
Alprazolam EG 1 mg comprimés : 100 comprimés.  
Alprazolam EG 2 mg comprimés : 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
B-1020 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Alprazolam EG 0,25 mg comprimés (plaquette) : BE205317  
Alprazolam EG 0,25 mg comprimés (pilulier) : BE542791  
Alprazolam EG 0,5 mg comprimés (plaquette) : BE205326  
Alprazolam EG 0,5 mg comprimés (pilulier) : BE542800  
Alprazolam EG 1 mg comprimés (plaquette) : BE205335  
Alprazolam EG 1 mg comprimés (pilulier) : BE542817  
Alprazolam EG 2 mg comprimés (plaquette) : BE205344  
Alprazolam EG 2 mg comprimés (pilulier) : BE542826

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 06 septembre 1999  
Date de dernier renouvellement : 16 mars 2012

## **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 05/2024  
Date de mise à jour du texte : 02/2024