

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg ou 2 mg d'alprazolam.

Excipient à effet notoire:

	comprimé de 0,25 mg	comprimé de 0,5 mg	comprimé de 1 mg	comprimé de 2 mg
lactose	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg	179,94 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimés de 0,25 mg: comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, à bords biseautés. Le comprimé porte une barre de cassure sur une face et la mention gravée en creux « 0.25 » sur l'autre face. Il mesure 7 mm de diamètre. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Comprimés de 0,5 mg: comprimés rose pâle, marbrés, ronds, biconvexes, à bords biseautés. Le comprimé porte une barre de cassure sur une face et la mention gravée en creux « 0.5 » sur l'autre face. Il mesure 7 mm de diamètre. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Comprimés de 1 mg: comprimés bleu-vert clair à bleu clair, marbrés, ronds, biconvexes, à bords biseautés. Le comprimé porte une barre de cassure sur une face et la mention gravée en creux « 1 » sur l'autre face. Il mesure 7 mm de diamètre. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Comprimés de 2 mg: comprimés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, à bords biseautés et portant une barre de cassure sur les deux faces. Le comprimé porte sur les deux faces la mention gravée en creux « 2 » d'un côté de la barre de cassure. Il mesure 9 mm de diamètre.

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

L'alprazolam est indiqué pour le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété chez l'adulte.

L'alprazolam n'est indiqué que si les symptômes sont sévères, invalidants ou responsables d'une souffrance extrême.

4.2 Posologie et mode d'administration

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 2 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Posologie

La dose initiale est de 0,75 à 1,5 mg par jour, répartis sur trois prises égales. La dose d'entretien peut être augmentée progressivement, si nécessaire, jusqu'à la dose maximale de 4 mg/jour, répartis sur plusieurs prises.

Durée du traitement

Alprazolam 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).

La dose optimale d'alprazolam doit être déterminée en fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse individuelle du patient. La dose minimale efficace pour contrôler les symptômes doit être utilisée, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis. La posologie habituelle est mentionnée ci-dessous; chez les rares patients nécessitant une posologie plus élevée, celle-ci doit être augmentée prudemment afin d'éviter les effets indésirables. En général, les patients qui n'ont jamais pris de médicaments psychotropes auparavant requièrent des doses plus faibles que ceux qui en ont déjà pris par le passé.

Arrêt du traitement

La dose doit être réduite de manière progressive de manière à éviter les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Patients âgés

Pour les patients âgés ou les patients sensibles aux effets sédatifs du produit, la dose initiale et la dose d'entretien sont de 0,5 à 0,75 mg par jour, répartis sur 2 à 3 prises. La dose peut être adaptée progressivement en fonction de la tolérance du patient.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme de l'alprazolam est allongé chez les patients souffrant de cirrhose alcoolique. La prudence est de mise lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). La dose doit être réduite de moitié. L'alprazolam est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La prudence est de mise lors du traitement de patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). La dose doit être réduite.

Population pédiatrique

Alprazolam Krka ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture et doivent être avalés avec une petite quantité de liquide.

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 3 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnées du sommeil.
- 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.

Groupes de patients spécifiques

Population pédiatrique

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

Insuffisance rénale et hépatique

La prudence est de mise lors du traitement de patients présentant une altération de la fonction rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Patients âgés et affaiblis

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Chez les patients gériatriques et/ou affaiblis, il est conseillé d'utiliser la plus faible dose efficace pour éviter une ataxie ou une sédation excessive.

Antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments

Les benzodiazépines doivent s'utiliser avec une extrême prudence chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments (voir rubrique 4.5).

Dépression/comportement suicidaire

Les benzodiazépines et les substances similaires aux benzodiazépines ne doivent pas être utilisées seules pour traiter une dépression, car elles peuvent précipiter ou augmenter le risque de suicide. Pour cette raison, l'alprazolam doit s'utiliser avec prudence et la quantité prescrite doit être limitée chez les patients qui présentent des signes et symptômes de trouble dépressif ou de tendances suicidaires.

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante d'alprazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Au vu de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 4 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

que les benzodiazépines et produits apparentés tels que l'alprazolam et d'opioïdes doit se limiter aux patients pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est possible. S'il est décidé de prescrire de l'alprazolam en même temps que des opioïdes, il y a lieu d'utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus brève possible (cf. recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis de près afin de détecter tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est vivement recommandé d'inviter les patients et leurs aidants (le cas échéant) à être particulièrement attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Tolérance

Une perte de l'effet hypnotique des benzodiazépines peut se développer après usage répété pendant plusieurs semaines.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines peut entraîner le développement d'une dépendance physique et psychique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement; ce risque est aussi plus élevé chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments. Une pharmacodépendance peut se produire à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteurs de risque individualisés. Il y a un risque augmenté de pharmacodépendance lorsque plusieurs benzodiazépines sont utilisées en combinaison, que ce soit en cas d'indication anxiolytique ou hypnotique.

Abus de drogue

Des cas de décès liés à une surdose ont été signalés lors de l'abus d'alprazolam avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), notamment des opioïdes, d'autres benzodiazépines et de l'alcool.

Symptômes de sevrage

Dès qu'une dépendance physique s'est développée, un arrêt brutal du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage. Il peut s'agir de maux de tête, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, instabilité psychomotrice, état confusionnel et irritabilité. Les symptômes suivants peuvent apparaître dans les cas sévères: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises épileptiques.

Anxiété de rebond

Un syndrome passager, caractérisé par la réapparition des symptômes ayant conduit au traitement par benzodiazépines sous une forme exacerbée, peut se produire lors de l'arrêt du traitement. Il peut s'accompagner d'autres réactions, incluant modifications de l'humeur, anxiété ou troubles du sommeil et instabilité psychomotrice. Le risque de symptômes de sevrage/phénomène de rebond étant accru après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de réduire la dose progressivement.

Réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions telles qu'instabilité psychomotrice, agitation, irritabilité, agressivité, delirium, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux sont des réactions connues lors d'un traitement par benzodiazépines. Le cas échéant, l'utilisation de l'alprazolam doit être interrompue. Ces réactions risquent davantage de se produire chez les enfants et les sujets âgés.

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde, qui survient généralement plusieurs heures après l'ingestion du produit.

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 5 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Mises en garde spéciales concernant les excipients

Alprazolam Krka 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.

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

Interactions pharmacodynamiques

Les benzodiazépines exercent un effet additif lorsqu'elles sont utilisées en même temps que de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. L'usage concomitant d'alcool n'est pas recommandé.

L'alprazolam doit s'utiliser avec prudence lorsqu'il est associé à d'autres déprimeurs du SNC. Les effets déprimeurs centraux peuvent être potentialisés par l'utilisation concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'anxiolytiques/sédatifs, de certains antidépresseurs, d'opioïdes, d'antiépileptiques et d'antihistaminiques H1 sédatifs.

Opioïdes

L'utilisation concomitante de sédatifs, tels que les benzodiazépines et produits apparentés tels que l'alprazolam, et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet déprimeur additif sur le système nerveux central (SNC). La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire lorsque l'alprazolam est administré en même temps que des médicaments qui modifient l'enzyme hépatique CYP3A4.

Inhibiteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques de l'alprazolam.

En fonction du degré d'interaction et des données actuellement disponibles, les recommandations suivantes s'appliquent:

- L'administration concomitante d'alprazolam et de kétoconazole, d'itraconazole ou d'autres médicaments antifongiques du type azolé est déconseillée.
- L'administration concomitante de néfazodone ou de fluvoxamine multiplie par 2 environ l'ASC de l'alprazolam. Il est conseillé de se montrer prudent et d'envisager une réduction de dose lors de l'administration concomitante d'alprazolam et de néfazodone, fluvoxamine ou cimétidine.
- La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'alprazolam et de fluoxétine, propoxyphène, contraceptifs oraux, diltiazem ou antibiotiques de la famille des macrolides, comme l'érythromycine, la clarithromycine et la télichromycine.

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme de l'alprazolam.

Les interactions entre les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et l'alprazolam sont complexes et temps-dépendantes. A 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 adaptation de la dose ou l'interruption du traitement par alprazolam.

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 dès lors être surveillés pour les signes et symptômes en rapport

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 6 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

avec la toxicité de la digoxine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données basées sur des études de cohortes indiquent que l'exposition aux benzodiazépines durant le premier trimestre de la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation majeure. Toutefois, certaines études épidémiologiques cas-témoins préliminaires ont mis en évidence un risque plus élevé de fentes labio-palatines. Les données ont indiqué que le risque d'avoir un bébé présentant une fente labio-palatine après une exposition de la mère aux benzodiazépines est inférieur à 2/1000 par rapport au taux escompté d'anomalies de ce genre, qui est d'environ 1/1000 dans la population générale.

Le traitement par benzodiazépines à haute dose durant le deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse a révélé une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal.

Lorsque, pour des raisons médicales, le traitement doit être administré pendant le dernier trimestre de la grossesse, même à faibles doses, on peut observer un syndrome du bébé mou, incluant notamment une hypotonie axiale et des troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer de 1 à 3 semaines, en fonction de la demi-vie du produit. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. De plus, des symptômes de sevrage néonatal - avec hyperexcitabilité, agitation et trémulations - peuvent s'observer quelques jours après la naissance, y compris en l'absence du syndrome du bébé mou. L'apparition de symptômes de sevrage après la naissance dépend de la demi-vie de la substance.

Compte tenu de ces données, l'alprazolam ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne requière un traitement par 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.

Si le traitement par alprazolam est nécessaire pendant la dernière partie de la grossesse, les doses élevées doivent être évitées et les symptômes de sevrage et/ou le syndrome du bébé mou doivent être surveillés chez le nouveau-né.

Allaitement

L'alprazolam est excrété dans le lait maternel à faibles concentrations. Néanmoins, l'alprazolam n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

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

Alprazolam Krka a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une sédation, une amnésie et une altération de la concentration et de la fonction musculaire peuvent avoir un effet négatif sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si le temps de sommeil est insuffisant, le risque d'altération de la vigilance peut augmenter (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant un traitement par alprazolam, et ce aux fréquences suivantes:

- Très fréquent ($\geq 1/10$)

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 7 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée	Hyperprolactinémie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Dépression
	Fréquent	Etat confusionnel, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido*
	Peu fréquent	Manie* (voir rubrique 4.4), hallucinations*, colère*, agitation*, toxicomanie
	Fréquence indéterminée	Hypomanie*, agressivité*, hostilité*, pensées anormales*, hyperactivité psychomotrice*, abus de drogue*
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête
	Fréquent	Troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements
	Peu fréquent	Amnésie
	Fréquence indéterminée	Déséquilibre du système nerveux autonome*, dystonie*
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Constipation, sécheresse de la bouche
	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	Vomissements
Affections hépatobiliaires	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 musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Incontinence*
	Fréquence indéterminée	Rétention urinaire*
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Troubles sexuels*
	Peu fréquent	Irrégularité des menstruations*
Troubles généraux et anomalies	Très fréquent	Fatigue, irritabilité

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
au site d'administration	Peu fréquent	Syndrome de sevrage médicamenteux*
	Fréquence indéterminée	Œdème périphérique*
Investigations	Fréquent	Perte de poids, prise de poids
	Fréquence indéterminée	Augmentation de la pression intraoculaire*

*effets indésirables identifiés après la commercialisation

L'utilisation (même à des doses thérapeutiques) peut conduire au développement d'une dépendance physique: l'arrêt du traitement peut entraîner un phénomène de sevrage ou de rebond. Une dépendance psychique peut se développer. On a fait état d'une consommation abusive de benzodiazépines (voir rubrique 4.4).

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 le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Comme avec d'autres benzodiazépines, un surdosage ne devrait pas mettre la vie du patient en danger, sauf en cas d'association d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool).

Dans la prise en charge du surdosage par un quelconque médicament, il faut tenir compte de l'éventualité que d'autres substances aient été prises simultanément.

Les symptômes de surdosage qui se produisent avec les benzodiazépines se manifestent généralement par des degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes incluent une somnolence, une confusion mentale et une léthargie. Dans les cas plus graves, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès.

Traitement

Après un surdosage en benzodiazépines orales, le traitement consiste en l'induction de vomissements (dans l'heure) si le patient est conscient ou le lavage gastrique avec protection des voies respiratoires si le patient est inconscient. Si la vidange de l'estomac n'est d'aucun avantage, du charbon activé doit être donné pour réduire l'absorption. Une attention particulière doit être donnée au soutien des fonctions respiratoires et cardiovasculaires en soins intensifs.

Le flumazénil peut être utilisé comme antidote.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 9 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: psycholeptiques, dérivés des benzodiazépines, code ATC: N05BA12

Mécanisme d'action

Comme d'autres benzodiazépines, l'alprazolam a une haute affinité pour le site de liaison des benzodiazépines dans le cerveau. Les benzodiazépines facilitent l'action du neurotransmetteur inhibiteur GABA (acide gamma-aminobutyrique).

Effets pharmacodynamiques

Comme d'autres benzodiazépines, l'alprazolam a des propriétés non seulement anxiolytiques, mais aussi sédatives, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'alprazolam est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1 à 2 heures.

Distribution

In vitro, l'alprazolam se lie à 80 % aux protéines sériques.

Biotransformation

L'alprazolam est largement métabolisé dans le foie, essentiellement en métabolites hydroxylés, les principaux métabolites étant l' α -hydroxy-alprazolam et un dérivé benzophénone de l'alprazolam. Les métabolites ont une moindre affinité intrinsèque pour le récepteur des benzodiazépines que l'alprazolam et apparaissent dans le plasma humain à un taux inférieur à 10 % de la concentration de la molécule mère.

Patients âgés

La demi-vie d'élimination est plus longue chez les sujets âgés (environ 16 heures).

5.3 Données de sécurité préclinique

L'alprazolam ne s'est pas montré mutagène au test *in vitro* d'Ames. L'alprazolam n'a pas généré d'aberrations chromosomales dans l'essai *in vivo* du micronoyau jusqu'à la dose testée la plus élevée de 100 mg/kg, soit 500 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'homme, à savoir 10 mg/jour.

Aucune évidence de cancérogenèse n'a été observée lors d'études d'essais biologiques de 2 ans avec l'alprazolam chez les rats à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (150 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'homme, à savoir 10 mg/jour) et chez les souris à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg (50 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'homme, à savoir 10 mg/jour).

L'alprazolam n'a pas affecté la fertilité chez les rats jusqu'à la dose testée la plus élevée de 5 mg/kg/jour, soit 25 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'homme, à savoir 10 mg/jour.

Lorsque des rats ont été traités avec de l'alprazolam par voie orale aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg (soit 15 à 150 fois la dose journalière maximale recommandée chez l'homme, à savoir 10 mg/jour) pendant 2 ans, on a constaté une tendance à une augmentation dose-dépendante de l'incidence de la cataracte (chez les femelles) et de la vascularisation cornéenne (chez les mâles).

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 10 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chaque comprimé de 0,25 mg contient:

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Crospovidone (type A)
Povidone K25
Stéarate de magnésium (E470b)
Polysorbate 80

Chaque comprimé de 0,50 mg contient:

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Crospovidone (type A)
Povidone K25
Carmins (E120)
Stéarate de magnésium (E470b)
Polysorbate 80

Chaque comprimé à 1 mg contient:

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Crospovidone (type A)
Povidone K25
Bleu patenté V (E131)
Stéarate de magnésium (E470b)
Polysorbate 80

Chaque comprimé à 2 mg contient:

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Crospovidone (type A)
Povidone K25
Stéarate de magnésium (E470b)
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

PI_Text032202 2	- Updated:	Page 11 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/PE/PVDC//film d'aluminium): 20, 30, 50 comprimés dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Alprazolam Krka 0,25 mg comprimés	BE534444
Alprazolam Krka 0,5 mg comprimés	BE534453
Alprazolam Krka 1 mg comprimés	BE534462
Alprazolam Krka 2 mg comprimés	BE534471

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

Date de première autorisation: 20/09/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: