

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alprazolam	AB	0,25	mg,	comprimés
Alprazolam AB 0,5 mg, comprimés				
Alprazolam	AB	1	mg,	comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé	d'Alprazolam	AB	0,25	mg	contient	0,25	mg	alprazolam.
Chaque comprimé	d'Alprazolam	AB	0,5	mg	contient	0,5	mg	alprazolam.
Chaque comprimé	d'Alprazolam	AB	1	mg	contient	1	mg	alprazolam.

#### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 96 mg de lactose monohydraté et 0,34 mg de jaune orangé sunset FCF (E110) (seulement dans 0,5 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

#### Alprazolam AB 0,25 mg comprimés :

Comprimés blancs, de forme ovale, non enrobés, avec une barre de cassure d'un côté portant l'inscription « 5 » et « 0 » des deux côtés de la barre de cassure, et « Z » de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Alprazolam AB 0,5 mg comprimés :

Comprimés de couleur pêche, de forme ovale, non enrobés, avec une barre de cassure d'un côté, portant l'inscription « 5 » et « 1 » des deux côtés de la barre de cassure, et « Z » de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

#### Alprazolam AB 1 mg comprimés :

Comprimés de couleur lavande, de forme ovale, non enrobés, avec une barre de cassure d'un côté gravée en creux de « 5 » et de « 2 » de chaque côté de la barre de cassure et de « Z » de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Alprazolam AB est indiqué pour le traitement symptomatique à court terme des troubles anxieux généralisés chez les adultes.

L'Alprazolam AB ne doit être utilisé que si le trouble est sévère, invalidant ou s'il induit chez le patient un état de détresse extrême.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### **Posologie**

##### Durée du traitement

Alprazolam AB doit être utilisé à la plus faible dose efficace possible, pendant la période la plus courte possible et pour une durée maximale de 2-4 semaines. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée fréquemment, en particulier lorsque le patient ne présente plus de symptômes.

Dans certaines situations, une extension du traitement après la période de traitement maximale recommandée peut être nécessaire, mais cela ne devrait avoir lieu qu'après réévaluation de l'état du patient par un spécialiste. Dans l'utilisation à long terme des benzodiazépines, les médecins doivent être conscients que cela peut conduire à une dépendance de ces agents chez certains patients.

La dose optimale d'Alprazolam AB doit être déterminée individuellement en fonction de la gravité des symptômes et de la réponse individuelle du patient. La dose la plus faible avec laquelle les symptômes sont contrôlés doit être appliquée. La dose habituelle peut être trouvée plus bas dans cette section ; si la dose est trop faible, la dose doit être augmentée avec précaution pour éviter les effets secondaires. Lorsque l'augmentation de la dose est nécessaire, la dose du soir doit être augmentée en premier, avant la dose prise pendant la journée. En général, les patients qui n'ont pas reçu de médicaments psychotropes auparavant auront besoin de doses plus faibles que ceux qui ont déjà été traités avec des tranquillisants, des antidépresseurs ou des médicaments hypnotiques, ou que ceux qui ont des antécédents d'alcoolisme chronique.

Le traitement doit toujours être réduit progressivement. À la fin du traitement par Alprazolam, la dose doit être progressivement réduite conformément aux bonnes pratiques médicales. Il est recommandé de réduire la dose quotidienne d'alprazolam d'un maximum de 0,5 mg tous les trois jours. Chez certains patients, il peut même être nécessaire de réduire la dose encore plus lentement.

#### Patients pédiatriques

La sécurité et l'efficacité d'Alprazolam n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ; l'utilisation de l'alprazolam n'est donc pas recommandée.

#### Personnes âgées

Les patients âgés ont une clairance plus faible du médicament et, comme avec les autres benzodiazépines, une sensibilité accrue au médicament.

#### Mode d'administration

La dose habituelle pour les troubles anxieux généralisés : 0,25 mg à 0,5 mg trois fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 4 mg par jour divisé en plusieurs doses.

Chez les patients âgés ou les patients débilisés : 0,25 mg deux à trois fois par jour. La dose peut être augmentée progressivement si nécessaire et si elle est tolérée.

Le traitement est à commencer avec la dose recommandée la plus faible. La dose maximale ne doit pas être dépassée.

Si des effets secondaires se produisent, la dose devrait être réduite. Il est conseillé de revoir régulièrement le traitement et d'interrompre le traitement dès que possible. Si un traitement à plus long terme est nécessaire, il faudra envisager d'arrêter le traitement à intervalles réguliers afin de minimiser les risques de dépendance.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des autres constituants du comprimé dans la section 6.1

Les benzodiazépines sont également contre-indiquées chez les patients souffrant de :

- Myasthénie grave
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère

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

### Tolérance

Après une utilisation répétée pendant plusieurs semaines, l'effet hypnotique des benzodiazépines peut diminuer.

### Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines peut entraîner le développement d'une dépendance physique et psychique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec l'augmentation du dosage et la durée du traitement. La probabilité de dépendance est également plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et/ou de stupéfiants. L'alprazolam peut être sujet à des détournements. La dépendance pharmacologique peut survenir à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individuel. Il existe un risque accru de dépendance pharmacologique dans l'utilisation combinée de différentes benzodiazépines, indépendamment de l'indication anxiolytique ou hypnotique. Des cas d'abus ont également été signalés.

### Symptômes de sevrage

Dès qu'il y a une dépendance physique, l'arrêt brusque du traitement s'accompagne de l'apparition de symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent inclure : maux de tête, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion, irritabilité, et insomnie. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, vomissements, transpiration, engourdissement et fourmillement dans les membres, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au toucher, hallucinations et crises d'épilepsie.

Les benzodiazépines et les produits similaires aux benzodiazépines doivent être utilisés avec prudence chez les personnes âgées, en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculosquelettique qui peut engendrer des chutes souvent accompagnées de conséquences graves au sein de cette population. Il est recommandé de respecter le principe général consistant à utiliser la dose efficace la plus faible chez les patients âgés et/ou débilisés afin d'exclure le développement d'une ataxie ou d'une sédation excessive (voir rubrique 4.2).

### Insomnie de rebond et anxiété

Un syndrome transitoire dans lequel les symptômes qui ont donné lieu à un traitement avec un retour de benzodiazépine à un degré accru peut se produire lors de l'arrêt du traitement. Cela peut être accompagné par d'autres réactions, y compris les changements d'humeur, l'anxiété ou les troubles du sommeil et l'agitation. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage / symptômes de rebond est plus élevé après l'arrêt brusque du traitement, il est recommandé de réduire la dose progressivement, sans dépasser les 0,5 mg tous les trois jours. Chez certains patients, il peut même être nécessaire de réduire la dose encore plus lentement.

### Durée du traitement

Le traitement doit être aussi court que possible et ne pas excéder 2-4 semaines (voir rubrique 4.2). L'extension de cette période n'est possible qu'après une réévaluation de l'état du patient.

Il est important de signaler au patient au début du traitement qu'il sera de durée limitée et d'expliquer correctement comment le dosage sera progressivement réduit.

Il est important de préparer les patients à l'apparition de symptômes de rebond afin de prévenir autant que possible ces symptômes, si ces symptômes se manifestent à la fin du traitement. Il y a des indications que dans le cas de benzodiazépines avec une demi-vie courte, les symptômes de sevrage peuvent se produire dans un intervalle de dosage, particulièrement quand le dosage est haut. Si l'on utilise des benzodiazépines à longue demi-vie, il est important de noter qu'il est préférable de ne pas passer à une benzodiazépine à courte demi-vie, car des symptômes de sevrage peuvent survenir.

### Amnésie

Les benzodiazépines peuvent provoquer une amnésie antérograde. Cela se produit généralement quelques heures après la prise du produit. Pour réduire le risque, les patients doivent donc s'assurer qu'ils peuvent dormir sans interruption pendant 7 à 8 heures après leur prise (voir également rubrique 4.8).

### Réactions psychiques et paradoxales

On sait que l'agitation, l'irritabilité, l'agression, les délires, les crises de colère, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses, les comportements inappropriés et autres comportements anormaux peuvent survenir avec l'utilisation de benzodiazépines. Si ces symptômes apparaissent, le traitement doit être arrêté. Ces symptômes sont plus fréquents chez les enfants et les personnes âgées.

### **Groupes de patients particuliers**

#### Patients pédiatriques

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car leur innocuité et leur efficacité n'ont pas encore été établies.

#### Personnes âgées

Il est généralement recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible chez les patients âgés et/ou débilisés pour prévenir le développement d'ataxie ou de surdosage (voir rubrique 4.2).

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.2). Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car ils peuvent accélérer le développement de l'encéphalopathie.

#### Patients souffrant de dépression sévère

Chez les patients ayant une dépression majeure ou une anxiété associée à une dépression, ne pas utiliser les benzodiazépines ni les substances de type benzodiazépine en monothérapie pour le traitement de la dépression, car elles peuvent augmenter ou précipiter le risque de suicide. Chez les patients présentant des signes et des symptômes d'un trouble dépressif ou des tendances suicidaires, l'alprazolam doit donc s'utiliser avec prudence et la quantité prescrite doit être limitée.

Une dose plus faible est également recommandée dans le traitement des patients atteints d'insuffisance respiratoire pour prévenir une éventuelle dépression respiratoire.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées comme traitement primaire dans l'apparition de psychoses.

Dans quelques cas, des épisodes d'hypomanie et de manie ont été rapportés en association avec l'alprazolam chez des patients présentant une dépression latente.

En raison des effets secondaires anticholinergiques possibles, les benzodiazépines doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant un glaucome aigu à angle fermé ou chez les patients qui sont susceptibles d'être prédisposés.

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues (voir rubrique 4.5).

#### Risque d'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation d'Alprazolam AB en concomitance avec des opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs (comme des benzodiazépines ou tout médicament associé, comme l'Alprazolam AB) avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour qui aucune autre alternative thérapeutique n'est possible. Pour réduire ces risques, la plus petite dose appropriée doit être utilisée et les patients doivent être conseillés sur le stockage et l'élimination appropriés des médicaments non utilisés (voir sections 4.2, 4.8 et 4.9). Si une décision est prise concernant la prescription d'Alprazolam AB en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée, et la durée du traitement devra être aussi courte que possible (voir également les recommandations posologiques générales dans la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis pour surveiller les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce contexte, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aidants (s'il y a lieu) de tenir compte de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

#### **Excipients :**

PT-H-1536-001-003-IA-013

**Alprazolam AB contient du lactose monohydraté et du jaune orangé sunset (E 110) (seulement dans 0,5 mg)**

Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, déficit en lactase totale ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Il contient également le colorant azo jaune orangé sunset, qui peut provoquer des réactions allergiques (seulement pour 0,5 mg).

**Alprazolam AB contient du sodium**

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

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

Interactions pharmacodynamiques

*Médicaments psychotropes*

La prudence est nécessaire lorsque cet agent avec d'autres médicaments psychotropes sont utilisés simultanément. Renforcement de l'activité suppressive sur le système nerveux central peut se produire avec l'utilisation des comprimés en combinaison avec des médicaments psychotropes tels que les médicaments antipsychotiques (neuroleptiques), hypnotiques, sédatifs, certains antidépresseurs, les opiacés, les anticonvulsivants et les anesthésiques et antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs.

Attention particulière devrait être accordée aux qui suppriment la fonction respiratoire, comme les opioïdes (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), en particulier chez les personnes âgées. En concomitance avec les opioïdes, ces comprimés peuvent également se produire potentialisation d'euphorie, ce qui peut conduire à une dépendance psychique accrue.

*Alcool :*

La combinaison avec l'alcool augmente l'effet sédatif de l'alprazolam. Cela affecte la capacité de conduire et d'utiliser des machines. La consommation d'alcool n'est pas recommandée pendant le traitement par l'alprazolam.

*Clozapine :*

Avec clozapine il y a un risque accru de maladies respiratoires et/ou un arrêt cardiaque.

*Relaxants musculaires :*

Si alprazolam est utilisé au cours du traitement avec un myorelaxant il faut être prêt pour l'augmentation de l'effet relaxant musculaire (risque de chutes), en particulier lors de l'initiation du traitement par alprazolam.

Interactions pharmacocinétiques

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire lorsque l'alprazolam est utilisé simultanément avec des médicaments qui inhibent l'enzyme CYP3A4 du foie, augmentant ainsi les taux plasmatiques de l'alprazolam.

*Inhibiteurs du CYP3A4 :*

Les données issues d'études cliniques avec l'alprazolam, d'études in vitro avec l'alprazolam, et d'études cliniques avec des médicaments métabolisés de façon similaire à l'alprazolam, démontrent des degrés variables d'interaction et d'interaction possible avec l'alprazolam pour un certain nombre de médicaments. Selon le degré d'interaction et les données disponibles actuellement, les recommandations suivantes ont été formulées :

Antifongiques : L'utilisation concomitante d'itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole et d'autres antifongiques du type azole (inhibiteurs puissants du CYP3A4) ne sont pas recommandées.

En particulier, il convient de faire preuve de prudence et d'envisager une réduction significative de la dose en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 tels que la fluoxétine, le dextropropoxyphène, les contraceptifs oraux, sertraline, diltiazem, ou des antibiotiques macrolides tels que l'érythromycine, clarithromycine, télichromycine, troléandomycine.

L'itraconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, augmente l'ASC et prolonge la demi-vie de l'alprazolam. Dans une étude chez des volontaires sains, 200 mg / jour d'itraconazole et 0,8 mg d'alprazolam ont été donnés, l'ASC a augmenté de deux à trois fois, et la demi-vie d'élimination a été étendue à environ 40 heures. Il y a aussi des changements observés dans les fonctions psychomotrices qui sont touchés par alprazolam. L'itraconazole peut augmenter les effets déprimeurs sur le SNC de l'alprazolam et l'arrêt de l'itraconazole peut atténuer l'efficacité thérapeutique de l'alprazolam.

Néfazodone, fluvoxamine et cimétidine : Des précautions doivent être prises avec l'utilisation concomitante de ces médicaments (inhibiteurs de CYP3A4) avec alprazolam et une éventuelle réduction de la dose de l'alprazolam doit être considérée.

Néfazodone inhibe l'oxydation à médiation par CYP3A4 de l'alprazolam, cela se traduit par un doublement de la concentration plasmatique de l'alprazolam et le risque d'effets sur le SNC intensifiée. Par conséquent, en association, il est recommandé de réduire la dose d'alprazolam à la moitié de la dose.

Le traitement à la Fluvoxamine prolonge la demi-vie de l'alprazolam de 20 à 34 heures, et double la concentration plasmatique d'alprazolam. Lors de l'utilisation concomitante, la moitié de la dose recommandée d'alprazolam est recommandé.

Cimétidine réduit la clairance de l'alprazolam qui peut potentialiser son effet. La signification clinique de cette interaction n'a pas encore été établie.

#### *Inducteurs du CYP3A4 :*

Un effet réduit de alprazolam peut se produire chez les patients qui prennent des inducteurs CYP3A4 comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine ou le millepertuis. Les concentrations plasmatiques d'alprazolam qui sont dans la phase d'élimination, dépendent de certaines enzymes hépatiques (notamment CYP3A4) pour leur métabolisme et sont réduites par des médicaments qui induisent ces enzymes. Lorsque le millepertuis ou le traitement avec d'autres agents inducteurs du CYP3A4 est arrêté soudainement, les symptômes d'un surdosage d'alprazolam se produisent.

Les interactions entre les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, le ritonavir) et l'alprazolam sont complexes et dépendent de la durée de ces interactions. De faibles doses de ritonavir administrées à court terme ont entraîné une forte diminution de la clairance de l'alprazolam, prolongé sa demi-vie d'élimination et augmenté ses effets cliniques. Cependant, lors d'une exposition prolongée au ritonavir, l'induction du CYP3A a compensé cette inhibition. Cette interaction nécessitera un ajustement de la dose ou l'arrêt du traitement par l'alprazolam.

#### *L'effet de l'alprazolam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :*

##### *Digoxin :*

Une augmentation des taux plasmatiques de digoxine a été rapportée avec l'utilisation concomitante de 1 mg d'alprazolam par jour, en particulier chez les personnes âgées (> 65 ans). Par conséquent, les patients prenant de l'alprazolam et de la digoxine en concomitance doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes d'intoxication à la digoxine.

##### *Imipramine et désipramine :*

Il a été rapporté que l'administration concomitante d'alprazolam (à des doses allant jusqu'à 4 mg/jour) et d'imipramine et de désipramine augmente les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de ces substances de 31% et 20%, respectivement. On ne sait pas encore si cette augmentation est d'importance clinique.

##### *Warfarine :*

Il n'a pas pu être établi s'il y avait un effet sur les temps de prothrombine et les concentrations plasmatiques de warfarine.

Aucune interaction n'a été établie avec les agents propranolol et disulfirame.

##### *Opioides :*

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs, comme les benzodiazépines ou des substances actives associées telles que l'Alprazolam AB, avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet additif déprimeur du SNC. La dose et la durée du traitement concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

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

##### Grossesse

Si Alprazolam AB est prescrit à une femme en âge de procréer, elle doit être avisée de contacter son médecin au sujet de l'interruption du traitement, si elle prévoit de tomber enceinte ou si elle pense qu'elle est enceinte.

Les données concernant la tératogénicité et les effets sur le développement postnatal et le comportement après un traitement aux benzodiazépines sont contradictoires. Un nombre important de données basées sur des études de cohorte indiquent que l'exposition aux benzodiazépines pendant le premier trimestre n'est pas associée à une augmentation du risque de malformations majeures. Cependant, un risque deux fois plus élevé de présenter des fentes orales a été démontré dans certaines études épidémiologiques cas-témoin. Les données indiquent que le risque d'avoir un enfant présentant une fente orale après l'exposition de la mère aux benzodiazépines est inférieur à 2/1000, alors que le taux attendu pour ce type d'anomalies est d'environ 1/1000 dans la population générale.

Les benzodiazépines traversent la barrière fœto-placentaire. Au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse, le traitement par benzodiazépines à fortes doses a montré une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal.

Si, pour des raisons médicales, le traitement doit être administré pendant le dernier trimestre de la grossesse, 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 hypotonie axiale et des troubles de la succion donnant lieu à une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles mais ils peuvent persister pendant 1 à 3 semaines, en fonction de la demi-vie du produit. En cas d'administration de doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né.

De plus, des symptômes de sevrage tels qu'une hyperexcitabilité, une agitation et des tremblements peuvent s'observer chez le nouveau-né quelques jours après la naissance, même en l'absence d'un syndrome de l'enfant flasque. 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 l'alprazolam est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte alors qu'elle prend de l'alprazolam, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

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

L'alprazolam est excrété dans le lait maternel à de faibles concentrations. Cependant, l'alprazolam n'est pas recommandé pendant la période d'allaitement.

#### **4.7. Influence sur l'aptitude à conduire et celle à utiliser des machines**

L'alprazolam a une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

La sédation, l'amnésie, la réduction de la concentration et la réduction de la fonction musculaire peuvent avoir un effet négatif sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Lorsque vous dormez trop court, les chances de réduction de la vigilance sont plus grandes (voir aussi les interactions).

Ces effets sont renforcés par l'alcool (voir rubrique 4.5).

Les patients doivent être avertis de ce danger et doivent éviter de conduire ou d'utiliser des machines pendant le traitement.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

L'effet secondaire le plus courant associé aux benzodiazépines et à leur effet sédatif peut être associé à l'ataxie, aux troubles de la coordination et à la confusion. La sensibilité à ces effets dépend de l'individu. Les effets dépendent de la dose et diminuent lorsque la dose est réduite. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles à l'effet sédatif. Les effets sédatifs et de coordination négative des benzodiazépines sont les plus intenses au début du traitement et la tolérance de ces effets se développe avec l'utilisation continue.

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

##### Liste des effets indésirables

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).

	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>				Agranulocytose	
<b>Affections endocriniennes</b>					Hyper-prolactinémie*
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Anorexie	Augmentation de l'appétit	
<b>Affections psychiatriques</b>	Dépression (voir paragraphe ci-dessous)	Confusion, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido*, acathisie	Manie* (voir section 4.4), hallucinations*, colère*, agitation*, dépendance, stimulation	Troubles psychiques et paradoxaux (voir ci-dessous)	Hypomanie*, agression*, hostilité*, pensées anormales*, hyperactivité psycho-motrice*, abus de médicaments*
<b>Affections du système nerveux</b>	Sédation, somnolence, ataxie, troubles de mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête	Troubles de l'équilibre, troubles de la coordination, troubles de la concentration, problèmes d'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements	Amnésie (voir ci-dessous)	Sensation d'engourdissement, vigilance réduite	Déséquilibre dans le système nerveux autonome*, dystonie*
<b>Affections oculaires</b>		Vision floue	Double vision		
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie, palpitations			
<b>Troubles vasculaires</b>				Hypotension	

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Nez bouché			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Constipation, sécheresse de la bouche	Nausée	Vomissements		Troubles gastro-intestinaux* (diarrhée, salivation accrue, dysphagie)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				Cholestase	Hépatite*, fonction hépatique anormale*, jaunisse*
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		Dermatite*, réactions allergiques cutanées	Démangeaisons	Troubles de la peau	Angioedème*, réaction de photosensibilité*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Faiblesse musculaire		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Incontinence*	Anomalies sporadiques de l'ovulation et gynécomastie	Rétention urinaire*
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		Dysfonction sexuelle*	Menstruations irrégulières*		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fatigue, irritabilité	Asthénie	Syndrome de sevrage médicamenteux*		Œdème périphérique*
<b>Investigations</b>		Prise de poids, perte de poids			Augmentation de la pression intraoculaire*

\*RIM identifié post-marketing

Des cas d'irritabilité, d'hostilité et de pensées intrusives ont été signalés lors de l'arrêt du traitement par l'alprazolam chez des patients souffrant de stress post-traumatique.

#### *Amnésie :*

Une amnésie antérograde peut survenir même en cas de doses thérapeutiques et le risque augmente à des doses plus élevées. L'amnésie peut être accompagnée d'un comportement inapproprié (voir également la section 4.4.).

#### *Dépression :*

Des dépressions jusque-là inaperçues peuvent apparaître chez les individus sensibles à l'utilisation des benzodiazépines.

#### *Dépendance :*

L'utilisation (même à doses thérapeutiques) peut conduire au développement de la dépendance physique : l'arrêt de la thérapie peut entraîner des effets de sevrage ou de rebond. Une dépendance psychique peut se produire. Des abus de benzodiazépines ont été rapportés (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 la santé doivent signaler tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

PT-H-1536-001-003-IA-013

Division Vigilance :  
Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 4.9. Surdosage

##### Informations générales sur la toxicité

Comme avec d'autres benzodiazépines, un surdosage ne devrait pas constituer une menace pour la vie à moins d'être associé à d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool). Dans la prise en charge d'un surdosage avec un médicament, il faut garder à l'esprit que plusieurs produits ont été pris. Le traitement doit être ajusté en conséquence.

##### Symptômes

Les symptômes d'un surdosage en alprazolam sont une extension de ses actions pharmacologiques. Une surdose de benzodiazépines se manifeste généralement par des degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas bénins, les symptômes incluent la somnolence, la confusion mentale et la léthargie. Dans les cas les plus graves, les symptômes peuvent inclure l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, la dépression respiratoire, rarement le coma et très rarement la mort.

##### Gestion

Après un surdosage avec des benzodiazépines orales, il faut induire un vomissement (dans l'heure qui suit) chez le patient si celui-ci est conscient. Si le patient est inconscient, il faut procéder à un lavage gastrique en protégeant les voies respiratoires. S'il n'y a aucun avantage à vider l'estomac, il faut donner du charbon actif pour réduire l'absorption. Ensuite, un laxatif osmotique peut être administré. Une attention particulière devrait être accordée aux fonctions respiratoires et cardiovasculaires en soins intensifs. Une diurèse ou une hémodialyse forcée de longue durée ne sont d'aucune utilité.

Le flumazénil peut être utile comme antidote. Le flumazénil peut être utilisé en tant qu'adjuvant dans le traitement des problèmes respiratoires et cardio-vasculaires associés au surdosage.

Pour les personnes se trouvant dans le coma, le traitement est essentiellement symptomatique. Il convient de prendre des mesures pour éviter d'éventuelles complications telles que l'asphyxie, due au fait que le patient avale sa langue, ou l'aspiration du contenu de l'estomac. L'administration par intraveineuse de liquides peut contribuer à la prévention de la déshydratation. En particulier lorsqu'il est associé à d'autres sédatifs, il est important de soutenir les fonctions vitales, notamment la respiration. En cas de combinaison avec d'autres sédatifs, il est important de soutenir les fonctions vitales, en particulier la respiration.

## 5. PROPRIETES

## PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : dérivés des benzodiazépines. Code ATC : N05BA12.

Comme les autres benzodiazépines, l'alprazolam a une grande affinité pour les sites de liaison des benzodiazépines dans le cerveau. Il facilite l'inhibition de l'activité des neurotransmetteurs d'acide gamma-butyrique, qui intervient à la fois dans l'inhibition pré- et postsynaptique du système nerveux central.

Alprazolam est un anxiolytique efficace. Comme les autres benzodiazépines, l'alprazolam possède des propriétés sédatives, hypnotiques, myorelaxantes et anti-convulsivantes en plus d'être anxiolytique. Cependant, il existe des différences en termes de pharmacocinétique qui déterminent leurs différentes utilisations thérapeutiques.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Alprazolam est facilement absorbé après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes une à deux heures après l'administration orale.

Après une seule administration, les taux plasmatiques sont directement proportionnels à la dose administrée. Les concentrations plasmatiques maximales observées après une dose de 0,5 mg à 3 mg sont de 8 à 37 ng/ml. Après plusieurs administrations de 1,5 mg à 10 mg/jour, le taux moyen à l'état d'équilibre est de 18,3 à 100 ng/ml.

*In vitro*, l'alprazolam se lie (à 80 %) aux protéines sériques humaines.

Les métabolites les plus importants de l'alprazolam présents dans l'urine sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et un dérivé de la benzophénone. Les principaux métabolites présents dans le plasma sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et le 4-hydroxy-alprazolam. Le dérivé de la benzophénone est pratiquement inactif. L'activité biologique de l'alpha-hydroxy-alprazolam est comparable à celle de l'alprazolam, tandis que le 4-hydroxy-alprazolam est environ 10 x moins actif. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont faibles. Leurs demi-vies semblent être du même ordre de grandeur que celle de l'alprazolam. Les métabolites ne contribuent donc que de façon limitée à l'activité biologique de l'alprazolam.

La demi-vie moyenne de l'alprazolam est comprise entre 12 et 15 heures et est en moyenne de 16 heures chez les patients âgés. Une dose répétée peut conduire à une accumulation, ceci doit être pris en compte en particulier chez les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'alprazolam et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

#### Mutagenèse

L'alprazolam ne s'est pas révélé mutagène dans le test d'Ames *in vivo* et *in vitro*. Dans le test du micronoyau *in vivo* chez le rat, l'alprazolam n'a pas produit d'aberrations chromosomiques, et ce jusqu'à la plus forte dose testée de 100 mg/kg, qui est 500 fois supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, soit 10 mg/jour.

#### Effets oculaires

Chez les rats recevant oralement de l'alprazolam à raison de 3, 10 et 30 mg/kg/jour (15 à 150 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, soit 10 mg/jour) pendant 24 mois, une augmentation proportionnelle à la dose du nombre de cataractes et de cornovascularisations a été observée chez les femelles et les mâles, respectivement. Ces lésions ne sont apparues qu'après 11 mois de traitement.

#### Carcinogénèse

Lors d'études de biodosage d'une durée de deux ans portant sur l'alprazolam chez le rat à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (150 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour l'homme de 10 mg/jour), et chez la souris à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (50 fois la dose quotidienne maximale recommandée pour l'homme de 10 mg/jour), aucun signe de potentiel cancérigène n'a été observé.

#### Fertilité

L'alprazolam n'a pas altéré la fertilité des rats et ce, jusqu'à la dose la plus élevée testée, soit 5 mg/kg/jour, ce qui représente 25 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, soit 10 mg/jour. Mais de fortes doses d'alprazolam administrées à des rats et des lapins ont provoqué une augmentation du nombre de malformations congénitales et de décès fœtaux.

L'exposition prénatale de souris et de rats à des benzodiazépines, y compris l'alprazolam, a été associée à des changements dans le comportement de la progéniture.

Chez les chiens ayant reçu des doses élevées d'alprazolam par voie orale pendant 12 mois, des convulsions ont été observées à des doses de 3 mg / kg / jour (15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme), dont certaines étaient mortelles. La pertinence humaine est inconnue.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1. Liste d'excipients

Cellulose microcristalline,

PT-H-1536-001-003-IA-013

Lactose monohydraté,  
Amidon de maïs,  
Docusate sodique,  
Benzoate sodique (E211),  
Silice colloïdale anhydre,  
Stéarate de magnésium,  
Jaune orangé sunset (E110) (seulement dans 0,5 mg),  
Indigotine (E132) (seulement dans 1 mg),  
Erythrosine Aluminium (seulement dans de 1 mg).

**6.2. Incompatibilités**

Sans objet

**6.3. Durée de conservation**

2 ans (pour 0,25 mg)

3 ans (pour 0,5 mg et 1 mg)

Durée de conservation après l'ouverture du flacon PEHD à 1000 comprimés : 6 mois

**6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de protéger de la lumière et de l'humidité.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Alprazolam AB comprimés sont disponibles en PVC/Polyamide/Aluminium/ PVC plaquettes et flacons PEHD avec bouchon en polypropylène.

Tailles de l'emballage :

Emballages sous plaquettes : 20, 30, 50 et 60 comprimés.

Flacons PEHD : 30, 250 et 1000 comprimés.

Il se peut que tous les emballages mentionnés n'aient pas été mis sur le marché.

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

Tout produit médical ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Aurobindo N.V./S.A.

Av. E. Demunterlaan 5 box 8

1090 Bruxelles

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

Alprazolam AB 0,25 mg comprimés (flacon) : BE532933

Alprazolam AB 0,5 mg comprimés (flacon) : BE532942

Alprazolam AB 1 mg comprimés (flacon): BE532951

Alprazolam AB 0,25 mg comprimés (plaquettes) : BE660584

Alprazolam AB 0,5 mg comprimés (plaquettes) : BE660585

Alprazolam AB 1 mg comprimés (plaquettes) : BE660586

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14/09/2016

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

Date de mise à jour du texte : 04/2025.

Date d'approbation du texte : 11/2025.