

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alprazolam Teva 0,5 mg comprimés.
Alprazolam Teva 1 mg comprimés.
Alprazolam Teva 2 mg comprimés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire:

Lactose monohydraté :

0,5 mg comprimés : 97,00 mg de lactose monohydraté.
1 mg comprimés : 96,53 mg de lactose monohydraté.
2 mg comprimés : 193,13 mg de lactose monohydraté.

Benzoate de sodium :

Ce médicament contient 0,12 mg de benzoate de sodium par comprimé de 0,50 mg et 1 mg.
Ce médicament contient 0,23 mg de benzoate de sodium par comprimé de 2 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à 0,5 mg: comprimés blancs oblongs avec une barre de cassure et l'inscription APZM 0.5
Comprimés à 1 mg: comprimés bleu clairs oblongs avec une barre de cassure et l'inscription APZM 1
Comprimés à 2 mg: comprimés blancs oblongs avec une barre de cassure et l'inscription Apzm 2

Comprimés à 0,5 mg: Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales.
Comprimés à 2 mg: Le comprimé peut être divisé en 4 doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Posologie

Il faut déterminer de manière individuelle la posologie optimale d'Alprazolam Teva (alprazolam), en fonction de la sévérité des symptômes et de la réaction du patient. Si des effets indésirables sévères surviennent suite à la prise de la dose initiale, il faut réduire la posologie.

Chez la plupart des patients, la posologie quotidienne habituelle sera suffisante. Rarement, lorsqu'une posologie plus élevée s'avère nécessaire, il faut l'adapter de manière progressive, en commençant par administrer une dose plus élevée le soir, afin d'éviter la survenue d'effets

indésirables. Généralement, les patients n'ayant jamais pris aucun médicament psychotrope nécessiteront une posologie plus faible, par rapport aux patients alcooliques chroniques ou déjà traités par tranquillisants, antidépresseurs ou hypnotiques. Afin de prévenir la survenue d'une ataxie ou d'une somnolence excessive, il est conseillé d'utiliser la posologie efficace la plus faible possible, surtout chez les patients âgés et/ou affaiblis.

Traitement symptomatique de l'anxiété :

Dose initiale habituelle : elle varie entre 0,25 mg et 0,5 mg, trois fois par jour.

Posologie habituelle : on peut adapter la posologie selon les besoins du patient, jusqu'à la dose répartie quotidiennement maximale de 4 mg.

Traitement des patients gériatriques, des patients affaiblis ou des patients ayant des troubles de la fonction rénale ou hépatique:

Dose initiale habituelle : 0,25 mg, deux à trois fois par jour.

Posologie habituelle : si nécessaire, on peut augmenter progressivement la posologie, selon la tolérance du patient.

En cas d'effets indésirables, il faut réduire la dose initiale.

Arrêt du traitement :

Vu qu'il s'agit d'un traitement symptomatique, les symptômes présents à l'origine peuvent réapparaître lorsqu'on arrête le traitement. Il faut diminuer progressivement la posologie. Il est conseillé de réduire la dose quotidienne d'Alprazolam Teva par paliers de maximum 0,5 mg, tous les trois jours. Chez certains patients, une réduction encore plus lente de la posologie peut même s'avérer nécessaire. La durée du traitement doit être la plus courte possible. Il faut réévaluer régulièrement le patient et évaluer la nécessité d'un traitement prolongé, surtout lorsque les symptômes du patient sont plus légers et qu'ils ne nécessitent peut-être plus un traitement médicamenteux. La durée générale du traitement ne peut pas dépasser 8 à 12 semaines (phase d'arrêt du traitement incluse).

Dans certains cas, une durée de traitement plus longue peut s'avérer nécessaire ; néanmoins, ceci n'est envisageable qu'après une réévaluation du patient par un médecin spécialisé.

Population pédiatrique :

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

Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans.

Mode d'administration

Directives concernant l'utilisation d'Alprazolam Teva 0,5 mg comprimés :

Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales.

Directives concernant l'utilisation d'Alprazolam Teva 2 mg comprimés :

On peut couper le comprimé en deux morceaux, ou même en quatre si nécessaire. Pour cela, il est préférable de placer le comprimé sur une surface dure, côté creux vers le bas. En appliquant une pression avec le pouce, on obtient ainsi deux morceaux égaux, contenant chacun une dose de 1 mg. Si nécessaire, on peut encore diviser ces morceaux, en plaçant à nouveau le comprimé sur une surface dure, côté creux vers le bas et en appuyant fortement avec le pouce. On obtient ainsi deux morceaux, contenant chacun une dose de 0,5 mg.

4.3. Contre-indications

Alprazolam Teva est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité aux benzodiazépines, à l'alprazolam 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.
- Alprazolam Teva 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.

Chez les patients de moins de 18 ans, la sécurité et l'efficacité du produit n'ont pas été étudiées. Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une réduction rapide ou un arrêt brutal du traitement par benzodiazépines (incluant l'alprazolam) peut donner lieu à la survenue d'effets indésirables, tels que des phénomènes de rebond ou des symptômes de sevrage (voir rubrique 4.8). Il faut donc réduire la posologie de manière progressive (voir rubrique 4.2), surtout en cas d'épilepsie. Généralement, ces signes et symptômes (surtout les formes plus sévères) s'observent le plus souvent chez les patients recevant un traitement prolongé par des doses très élevées. Cependant, en cas d'arrêt brutal d'un traitement par des doses thérapeutiques de benzodiazépine, on mentionne également la survenue de symptômes de sevrage. Les symptômes de sevrage peuvent inclure : céphalées, douleurs musculaires, anxiété sévère, tension, agitation, confusion, irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, sensation d'engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact corporel, hallucinations ou convulsions.

Anxiété et insomnie de rebond : un syndrome transitoire où les symptômes ayant nécessité le traitement par une benzodiazépine réapparaissent sous une forme renforcée, peut survenir à l'arrêt du traitement. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions incluant des fluctuations de l'humeur, une anxiété ou des troubles du sommeil et une agitation. Étant donné que le risque de phénomènes de sevrage/de rebond est plus élevé après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.

En cas d'utilisation de benzodiazépines (incluant l'alprazolam), une dépendance psychique et physique peuvent survenir. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. En particulier, la prudence est de rigueur lorsqu'on prescrit des benzodiazépines à des personnes ayant une tendance à l'abus de médicaments (par ex., les alcooliques et les toxicomanes), car ces patients présentent une prédisposition à l'accoutumance et à la dépendance. Une dépendance 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 chez les patients combinant l'utilisation de plusieurs benzodiazépines, indépendamment de l'indication (sédation ou anxiolyse). Des cas d'abus médicamenteux ont également été mentionnés.

Patients âgés

Chez les patients gériatriques et/ou affaiblis, afin de prévenir la survenue d'une ataxie ou d'une somnolence excessive, il est conseillé d'utiliser la posologie efficace la plus faible possible.

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 ayant des troubles de la fonction rénale ou hépatique, il faut veiller à prendre les précautions habituelles.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'alprazolam n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'utilisation d'alprazolam est donc déconseillée chez ces patients.

Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 6 ans.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »), mais ne doit pas dépasser 8 à 12 semaines, en incluant la période de réduction progressive de la dose. Une prolongation de ces durées de traitement ne doit pas avoir lieu sans une réévaluation de la situation.

Lorsqu'on débute le traitement, il peut s'avérer utile d'informer le patient que le traitement sera de durée limitée et de lui expliquer clairement le mode de réduction progressive de la posologie. De plus, il est important d'avertir les patients concernant la possibilité de phénomènes de rebond afin de minimiser l'anxiété associée à ces symptômes s'ils devaient survenir pendant l'arrêt du traitement. En cas d'utilisation de benzodiazépines à courte durée d'action, il existe des indications où les symptômes de sevrage peuvent devenir manifestes dans l'intervalle entre les prises, notamment en cas de posologie élevée.

En cas d'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important d'éviter le passage à une benzodiazépine à courte durée d'action, car des symptômes de sevrage peuvent survenir.

Utiliser les benzodiazépines avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus médicamenteux (voir rubrique 4.5).

Réactions psychiatriques et paradoxales

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, arrêtez l'utilisation du médicament. La survenue de ces effets indésirables est plus probable chez les enfants et les patients âgés.

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.

Tolérance

Tolérance ou une perte d'efficacité de l'effet sédatif peuvent se développer après une utilisation répétée pendant plusieurs semaines, mais pas de l'effet anxiolytique d'alprazolam.

Chez les patients ayant un glaucome aigu à angle fermé, il faut prendre les mesures de précautions nécessaires.

Chez les patients ayant une dépression sévère ou une anxiété associée à une dépression, 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. L'alprazolam doit donc s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des signes et des symptômes d'un trouble dépressif ou des tendances suicidaires. Prescrire également le conditionnement adéquat.

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opiacés :

L'utilisation concomitante d'Alprazolam Teva et d'opiacés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou de médicaments associés comme Alprazolam Teva, et d'opiacés doit se limiter à une utilisation chez des patients pour qui les alternatives thérapeutiques sont impossibles. S'il est décidé de prescrire Alprazolam Teva en même temps que des opiacés, il convient d'appliquer la posologie efficace la plus faible et la durée de traitement doit être la plus courte possible (voir également les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis attentivement par rapport aux signes et symptômes de dépression respiratoire et ceux liés à la sédation. À cet égard, il est fermement conseillé d'informer les patients et leur entourage sur ces symptômes (voir également les recommandations de dose générales dans la rubrique 4.5).

Excipients:

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.

Benzoate de sodium

Le sel de benzoate peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

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 produisent un effet additif en cas d'administration concomitante avec de l'alcool ou d'autres substances déprimant le SNC.

La prise concomitante d'alcool est déconseillée.

Une prudence particulière est de rigueur avec les médicaments déprimant la fonction respiratoire, tels que les opiacés (analgésiques, antitussifs, traitements substitutifs), en particulier chez les patients âgés.

Utiliser l'alprazolam avec prudence en cas d'association avec d'autres substances déprimant le SNC. Un renforcement de l'effet dépresseur central peut survenir en cas d'utilisation concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'anxiolytiques/sédatifs, de certains agents antidépresseurs, d'opiacés, d'antiépileptiques, d'antihistaminiques H1 sédatifs.

Opiacés :

L'utilisation concomitante de *médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou de médicaments associés comme Alprazolam Teva, et d'opiacés* augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès du fait de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir la rubrique 4.4).

On n'a observé aucun effet des temps de prothrombine et des taux plasmatiques de warfarine.

Des interactions pharmacocinétiques peuvent survenir lorsqu'on associe l'alprazolam à des médicaments interférant avec son métabolisme. Les médicaments inhibant certains enzymes hépatiques (principalement le système enzymatique du cytochrome P450 3A4) peuvent augmenter les concentrations d'alprazolam et renforcer son effet.

Sur base des données issues de plusieurs études, on émet les recommandations suivantes :

- Il est déconseillé d'utiliser simultanément le kétoconazole, l'itraconazole ou d'autres médicaments antimycosiques azolés.
- En cas d'utilisation concomitante de néfazodone, de fluvoxamine et de cimétidine, il est conseillé d'être prudent et de réduire éventuellement la posologie.
- L'utilisation concomitante de fluoxétine, de propoxiphène, de contraceptifs oraux, de sertraline, de diltiazem ou d'antibiotiques macrolides (tels que l'érythromycine et la clarithromycine) doit s'effectuer avec la prudence nécessaire.
- Les interactions entre l'alprazolam et les inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, le ritonavir) sont complexes et varient avec le temps. L'administration de faibles doses de ritonavir a provoqué une forte réduction de la clairance de l'alprazolam, un allongement de son temps de demi-vie et une augmentation de ses effets cliniques. Cependant, suite à une exposition prolongée au ritonavir, une induction du CYP3A annule cette inhibition. Cette interaction nécessite une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement par alprazolam.

En cas d'administration concomitante d'Alprazolam Teva (jusqu'à 4 mg/jour), on a mentionné une augmentation moyenne des taux plasmatiques (à l'état d'équilibre) d'imipramine et de désipramine (de respectivement 31 % et 20 %). On ignore encore l'importance clinique de ces modifications.

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

L'administration concomitante de propanolol ou de disulfiram ne modifie pas la cinétique de l'alprazolam.

L'alprazolam n'influence pas les taux plasmatiques de phénytoïne, mais l'effet de la phénytoïne sur les taux d'alprazolam n'a pas été étudié.

Même si on ne l'a jamais décrit avec l'alprazolam, il semble exister un risque accru de psychose, en cas d'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'acide valproïque.

La théophylline contrecarre l'effet des benzodiazépines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 bec-de-lièvre. Les données indiquent que le risque d'avoir un enfant souffrant d'un bec-de-lièvre 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, 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 un 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 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. 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

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 ou à utiliser des machines. En cas de durée de sommeil insuffisante, 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 mentionnés pendant le traitement par alprazolam, selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; 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	Fréquence	Effets indésirables
-------------------------------	-----------	---------------------

selon la banque de données MedDRA		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Agranulocytose
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques ou anaphylaxie
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Confusion, dépression
	Peu fréquent	Hallucinations, colère, comportement agressif, comportement hostile, anxiété, agitation, modifications de la libido, insomnie, pensées anormales, nervosité, stimulation
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, étourdissements/sensation d'ébriété
	Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, troubles de la mémoire, troubles de l'élocution, troubles de la concentration, étourdissements, céphalées, sensation d'ébriété
	Peu fréquent	Amnésie, dystonie, tremblements
	Rare	Fatigue, troubles moteurs, épilepsie, signes de paranoïa, dépersonnalisation, Dans de nombreux cas, les patients prenaient également d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central et/ou les patients avaient une maladie psychiatrique sous-jacente. Dans un seul cas, il a été suggéré que les patients ayant des troubles de la personnalité « borderline » ou des antécédents de comportement agressif, les patients présentant un alcoolisme ou un abus médicamenteux et les patients subissant un stress secondaire à un trauma peuvent présenter un risque accru de développer ces effets indésirables.
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Symptômes autonomes
	Fréquent	Vision floue
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Dépression respiratoire chez les patients ayant une affection respiratoire chronique aspécifique

		(CARA)
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent	Constipation, nausées Vomissements
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Anomalies de la fonction hépatique, ictère, cholestase Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée Peu fréquent Fréquence indéterminée	Dermatite Angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Incontinence, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysfonction sexuelle, anomalies sporadiques menstruelles et ovulatoires, gynécomastie,
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Fréquence indéterminée	Asthénie, irritabilité Œdème périphérique
Investigations	Peu fréquent	Modifications du poids, augmentation de la pression intraoculaire

En cas de traitement par fortes doses, les effets indésirables suivants sont plus fréquents (par rapport au placebo) : sédation, somnolence, fatigue, ataxie, troubles de la coordination, troubles de l'élocution. Par contre, les effets indésirables suivants sont moins fréquents : modifications de l'humeur, symptômes gastro-intestinaux, dermatite, troubles de la mémoire, dysfonction sexuelle, troubles cognitifs et confusion.

AUTRES EFFETS ATTRIBUES A L'UTILISATION DE BENZODIAZEPINES :

- Dépendance psychique et physique. Un abus de benzodiazépines a été mentionné (voir rubrique 4.4).
- Symptômes de sevrage : Dès que la dépendance physique s'est développée, l'arrêt brutal du traitement peut s'accompagner de la survenue de symptômes de sevrage : céphalées, myalgies, anxiété extrême, stress, agitation, confusion, irritabilité, mais aussi déréalisation, dépersonnalisation, surdité, enraidissement et picotements au niveau des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises d'épilepsie. Des phénomènes de rebond (tels qu'une insomnie et une anxiété) peuvent également survenir à l'arrêt du traitement et s'accompagner de modifications de l'humeur, d'une anxiété, de troubles du sommeil et d'une agitation. On a mentionné un abus de benzodiazépines. Les symptômes sévères s'observent surtout chez les patients ayant reçu un traitement prolongé par de fortes doses. Lors d'une réduction rapide ou d'un arrêt brutal

du traitement, on a également observé ces symptômes de sevrage. Lorsqu'on arrête le traitement, il est donc indiqué de diminuer lentement la posologie. Il est conseillé de réduire la dose quotidienne d'Alprazolam Teva par paliers de maximum 0,5 mg, tous les trois jours. Chez certains patients, il est indiqué de réduire le traitement encore plus lentement (voir également rubrique 4.2.).

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9. Surdosage

Un surdosage se caractérise généralement par une forme de dépression du système nerveux central et se manifeste par des symptômes allant d'une somnolence à un coma. En cas de surdosage peu important, les symptômes incluent une somnolence, une confusion et une léthargie. Dans les cas plus sévères, les symptômes sont une ataxie, une hypotonie, une hypotension et une dépression respiratoire. Dans de rares cas, un coma survient et dans de très rares cas, le décès.

Même si un surdosage en benzodiazépine n'est généralement pas potentiellement fatal, il faut toujours envisager la possibilité d'une prise concomitante d'agents tels que l'alcool et les barbituriques. Il faut également tenir compte d'une éventuelle pathologie sous-jacente qu'il faut traiter.

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 n'offre aucun bénéfice, administrer du charbon actif pour diminuer l'absorption.

Le traitement d'un surdosage consiste principalement en un soutien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire. En cas de coma, le traitement est principalement symptomatique et vise à éviter la survenue de complications, telles qu'un étouffement consécutif à une ptose de la langue ou à une aspiration du contenu gastrique. Afin de prévenir une déshydratation, l'administration intraveineuse de liquide s'avère nécessaire. En cas d'association à d'autres sédatifs, le soutien des fonctions vitales est d'une importance primordiale. Ensuite, on peut administrer un laxatif osmotique. On sait que suite à la prise d'une très forte dose, l'effet peut se maintenir pendant une longue période. Une diurèse forcée ou une hémodialyse sont peu utiles.

En cas d'intoxication sévère, avec coma ou insuffisance respiratoire, on peut administrer un antidote, le flumazénil par voie intraveineuse.

L'utilisation du flumazénil est contre-indiqué en antidote, en cas de :

- Utilisation d'antidépresseurs tricycliques.
- Utilisation concomitante de médicaments déclenchant la survenue de convulsions.
- Anomalies de l'ECG, telles qu'un allongement de l'intervalle QRS ou de l'intervalle QT (faisant suspecter l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : N05B A12.

Les comprimés d'Alprazolam Teva contiennent une triazolobenzodiazépine. Toutes les benzodiazépines présentent des propriétés qualitatives similaires : anxiolyse, hypnosédation, myorelaxation, effet antiépileptique. Cependant, du point de vue quantitatif, il existe des différences pharmacocinétiques, qui ont permis leur utilisation dans divers domaines d'application.

Généralement, on considère que l'activité des benzodiazépines repose sur un renforcement de l'inhibition neurale régulée par l'acide gamma-aminobutyrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le pic plasmatique est atteint une à deux heures après l'administration orale.

Le temps de demi-vie plasmatique de l'alprazolam est de 12 à 15 heures. Chez le patient âgé, il est d'en moyenne 16 heures.

La métabolisation de l'alprazolam se constitue principalement d'une oxydation. Les métabolites principaux de l'alprazolam sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et un dérivé benzophénone. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont extrêmement faibles. L'activité biologique de l'alpha-hydroxy-alprazolam correspond à environ la moitié de celle de l'alprazolam. Leur temps de demi-vie semble appartenir à un même ordre de grandeur, similaire à celui de l'alprazolam.

Le dérivé benzophénone est pratiquement inactif.

L'alprazolam et ses métabolites s'éliminent principalement par voie urinaire.

In vitro, le taux de liaison de l'alprazolam aux protéines plasmatiques est de 80 %.

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez des rats femelles et mâles traités par alprazolam pendant 24 mois, on a respectivement démontré une tendance à une augmentation du nombre de cataractes (effet dose-dépendant) et à une vascularisation de la cornée.

Lors d'une étude de toxicité en administration répétée (12 mois), réalisée chez le chien au moyen de fortes doses orales, on a observé la survenue de convulsions, dont certains cas se sont avérés fatals. Chez l'être humain, la pertinence de ces observations n'est pas établie.

Des études de carcinogénicité réalisées chez le rat et la souris n'ont mis en évidence aucun potentiel carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Docusate sodique – Benzoate de sodium – Amidon de maïs prégélatinisé – Cellulose microcristalline – Lactose monohydrate – Stéarate de magnésium – Silice colloïdale anhydre.

Les comprimés d'Alprazolam Teva 1 mg contiennent également un colorant, le carmin d'indigo (pigment laque aluminium, E 132).

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3. Durée de conservation

ALPRAZOLAM TEVA 0,5 mg comprimés : 2 ans.
ALPRAZOLAM TEVA 1 mg comprimés : 3 ans.
ALPRAZOLAM TEVA 2 mg comprimés : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15 - 25°C).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage en plaquettes contenant 20 et 50 comprimés de 0,5 mg / Emballage unitaire.
Emballage en plaquettes contenant 50 comprimés de 1 mg / Emballage unitaire.
Emballage en plaquettes contenant 50 comprimés de 2 mg / Emballage unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Alprazolam Teva 0,5 mg comprimés : BE201047
Alprazolam Teva 1 mg comprimés : BE201056
Alprazolam Teva 2 mg comprimés : BE201065

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

- A. Date de première autorisation : mars 1999.
- B. Date de dernier renouvellement : 27 février 2006.

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR / APPROBATION DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP : XX/2023.

Date d'approbation : 12/2023