

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XANAX 0,25 mg comprimés
XANAX 0,5 mg comprimés
XANAX 1 mg comprimés
XANAX 2 mg comprimés
XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée
XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée
XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée
XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée
XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg comprimés

Les comprimés de XANAX contiennent respectivement 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg d'alprazolam comme principe actif.

XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg comprimés à libération prolongée

Les comprimés de XANAX Retard contiennent respectivement 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg d'alprazolam comme principe actif.

XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes

Les gouttes de XANAX contiennent 0,75 mg/ml d'alprazolam comme principe actif.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg contient 96 mg de lactose et 0,11 mg de benzoate de sodium (E211).

Chaque comprimé de 2 mg contient 192 mg de lactose et 0,23 mg de benzoate de sodium (E211).

Chaque comprimé à libération prolongée contient 221,7 mg de lactose.

Chaque ml de solution buvable en gouttes contient 178,5 mg d'éthanol (alcool), 0,84 mg de sodium et 700 mg de propylène glycol (E1520).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

XANAX 0,25 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, blancs.

XANAX 0,5 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, roses.

XANAX 1 mg comprimés sécables, de forme elliptique, ovale, de couleur lavande.

XANAX 2 mg comprimés sécables, oblongs, blancs.

Comprimés à libération prolongée

XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, bleus.

XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, arrondis, blancs.

XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée, pentagonaux, bleus.

XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée, triangulaires, blancs.

Solution buvable en gouttes
XANAX 0,75 mg/ml solution incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Durée du traitement

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

Posologie

XANAX comprimés sécables : la dose optimale doit être déterminée de manière individuelle en fonction de la sévérité des symptômes et de la réponse du patient. En cas d'effets indésirables sévères avec la posologie initiale, la dose doit être réduite.

Dans les rares cas où une posologie plus élevée est nécessaire, celle-ci doit être adaptée progressivement, en commençant par une dose vespérale plus élevée, afin d'éviter les effets indésirables. En général, les patients qui n'ont pas encore pris de médicaments psychotropes requièrent des doses plus faibles que ceux qui ont déjà été traités par tranquillisants, antidépresseurs ou hypnotiques, ou que les alcooliques chroniques. Pour éviter une ataxie et une sédation excessive, il est conseillé d'utiliser la plus faible dose efficace. C'est surtout important chez les patients âgés et/ou affaiblis.

XANAX Retard comprimés à libération prolongée : si les comprimés à libération prolongée d'alprazolam doivent être administrés une fois par jour, il est préférable de prendre la dose le matin.

XANAX Solution buvable en gouttes : les recommandations de dosages sont identiques à celles des comprimés. La concentration de la solution buvable en gouttes est de 0,75 mg/ml.

Population pédiatrique

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

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ANXIETE

XANAX comprimés et gouttes

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

Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, administrée en plusieurs prises.

XANAX Retard comprimés à libération prolongée

Dose initiale habituelle : 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises.

Posologie habituelle : La posologie peut être adaptée aux besoins du patient jusqu'à une dose journalière maximale de 4 mg, répartie sur 1 ou 2 prises.

TRAITEMENT DES PATIENTS GERIATRIQUES OU AFFAIBLIS

XANAX comprimés et gouttes

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

Posologie habituelle : Si nécessaire, la dose peut être augmentée progressivement en fonction de la tolérance.

XANAX Retard comprimés à libération prolongée

Dose initiale habituelle : 0,5 mg à 1 mg par jour, réparti en 1 ou 2 prises.

Posologie habituelle : 0,5 mg à 1 mg par jour, à augmenter si nécessaire progressivement en fonction de la tolérance.

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

ARRET DU TRAITEMENT

Etant donné qu'il s'agit d'un traitement symptomatique, les symptômes initiaux peuvent à nouveau réapparaître après l'arrêt du traitement.

La dose doit être réduite de manière progressive pour éviter les symptômes de sevrage. Le patient doit être régulièrement réévalué et la nécessité d'un traitement prolongé doit être évaluée, surtout lorsque les symptômes du patient sont plus légers et pourraient ne plus nécessiter de traitement médicamenteux. La durée moyenne du traitement ne peut dépasser 2 à 4 semaines.

Mode d'administration**DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX GOUTTES**

10 gouttes correspondent à 0,25 mg d'alprazolam ; 20 gouttes, à 0,5 mg.

DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX RETARD COMPRIMES

Les comprimés de XANAX Retard libèrent de l'alprazolam de manière retardée. On ne peut pas mâcher ni écraser les comprimés ; ils doivent être avalés entiers.

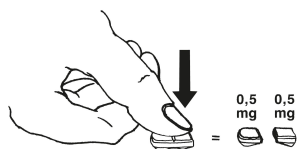
DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX 2 MG COMPRIMES

Le comprimé peut être divisé en deux et si nécessaire en quatre morceaux.

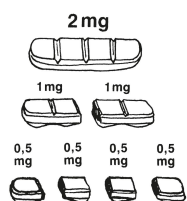
Pour cela, poser le comprimé sur une surface dure, la face évidée tournée vers le bas. En appuyant avec le pouce sur le comprimé, vous obtenez deux morceaux identiques contenant chacun 1 mg.



Ces morceaux peuvent encore être divisés si nécessaire. Posez de nouveau le comprimé sur une surface dure, la face évidée tournée vers le bas, et appuyez fortement avec le pouce. Vous obtenez maintenant deux morceaux contenant chacun 0,5 mg.



De cette manière, vous obtenez les morceaux suivants des comprimés de XANAX :



Vous pouvez conserver ces morceaux dans le bouchon du flacon en verre, spécialement conçu à cet effet.

4.3 Contre-indications

XANAX est contre-indiqué en cas de

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

Risques en cas d'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés tels que Xanax avec les opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire Xanax de façon concomitante avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir aussi recommandation générale de dosage à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis pour les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce cadre, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aides-soignants (le cas échéant) d'être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Dépendance

Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent se produire lors d'utilisation des benzodiazépines, y compris d'alprazolam. 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 risques 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. Des cas d'abus ont également été rapportés. L'abus de médicaments est un risque connu pour l'alprazolam et d'autres benzodiazépines, et les patients doivent être surveillés en conséquence lorsqu'ils reçoivent de l'alprazolam. L'alprazolam peut faire l'objet d'un usage détourné. Des cas de décès liés à un surdosage ont été signalés lorsque l'alprazolam est associé à d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), y compris des opioïdes, d'autres benzodiazépines et de l'alcool. Ces risques doivent être pris en compte lors de la prescription ou de la délivrance d'alprazolam. Pour réduire ces risques, la quantité appropriée la plus

faible doit être utilisée et les patients doivent être informés de la conservation et de l'élimination appropriés du médicament non utilisé (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

Symptômes de sevrage

Dès qu'une dépendance se développe, une diminution rapide ou un arrêt brutal des benzodiazépines, y compris de l'alprazolam, peuvent donner lieu à des effets indésirables tels que des phénomènes de rebond ou des symptômes de sevrage (voir rubrique 4.8). Ces symptômes se présentent sous forme de maux de tête, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion, irritabilité et insomnie. Les symptômes suivants peuvent apparaître dans les cas sévères : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et picotements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises épileptiques. Ces signes et symptômes, surtout les formes plus sévères, s'observent généralement le plus souvent chez des patients traités de manière prolongée avec des doses anormalement élevées. Des symptômes de sevrage ont cependant également été signalés après l'arrêt brutal de doses thérapeutiques de benzodiazépines.

À l'arrêt du traitement, la réduction posologique doit dès lors se faire progressivement et sous contrôle médical adéquat (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration – Arrêt du traitement et rubrique 4.8), surtout chez les épileptiques.

Amnésie

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

Réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions telles qu'impatience, 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 (voir rubrique 4.8). Si c'est le cas, l'utilisation de l'alprazolam doit être interrompu. Ces réactions risquent davantage de se produire chez les enfants et les sujets âgés.

Tolérance

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

Une tolérance ou une augmentation de la dose s'observent rarement avec l'alprazolam, mais elles peuvent se produire. Une tolérance vis-à-vis de l'activité sédatrice a été démontrée, mais pas vis-à-vis de l'effet anxiolytique de l'alprazolam.

Sujets âgés

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 ou affaiblis, il est conseillé d'utiliser la plus faible dose efficace pour éviter une ataxie ou une sédation excessive.

Chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est perturbée, il faut prendre les mesures de précaution habituelles.

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

Les précautions nécessaires doivent être prises chez les patients atteints de glaucome à angle fermé aigu.

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

Des épisodes d'hypomanie et de manie ont été rapportés en association avec l'utilisation d'alprazolam chez les patients dépressifs.

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec extrême prudence chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Lactose :

Les comprimés et les comprimés à libération prolongée contiennent 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.

Benzoate de Sodium:

Ce médicament contient 0,11 mg de benzoate de sodium dans chaque comprimé à 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg et 0,23 mg de benzoate de sodium dans chaque comprimé à 2 mg.

Sodium :

Chaque comprimé de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

La solution buvable en gouttes contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,25 mg (10 gouttes), c'est-à-dire qu'elle est essentiellement « sans sodium ».

Ethanol (alcool):

Chaque dose de 0,25 mg (10 gouttes) de Xanax Solution buvable en gouttes contient 59,5 mg d'éthanol (17,9 % p/v) (voir rubrique 2), ce qui équivaut à moins de 2ml de bière ou 1 ml de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Propylène glycol :

La solution buvable en gouttes contient du propylène glycol.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique au seuil de 50mg/kg/jour (voir section 4.8).

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas (voir section 4.6).

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

Les benzodiazépines, dont l'alprazolam, exercent un effet dépresseur additif sur le système nerveux central (SNC) lorsqu'elles sont utilisées en même temps que d'autres psychotropes, des anticonvulsivants, des antihistaminiques, de l'alcool et d'autres substances qui agissent sur le SNC. L'usage concomitant d'alcool n'est pas recommandé. L'alprazolam doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est associé à des dépresseurs du SNC. Les effets dépresseurs centraux peuvent être potentialisés par la prise concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques/sédatifs, d'antidépresseurs, d'analgésiques narcotiques, d'antiépileptiques, d'anesthésiques et d'antihistaminiques sédatifs. Les analgésiques narcotiques peuvent aussi favoriser l'euphorie, entraînant une augmentation de la dépendance psychique.

Opioides :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés tels que Xanax avec les opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC. Le dosage et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limités (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Inhibiteurs du CYP3A4

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

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

Inducteurs du CYP3A4

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

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

Une augmentation moyenne de respectivement 31 et 20 % des taux plasmatiques à l'état d'équilibre de l'imipramine et de la désipramine a été rapportée lors d'administration simultanée de XANAX jusqu'à 4 mg/jour. L'importance clinique de ces modifications n'est pas encore connue.

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

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

Bien que cela n'ait jamais été décrit avec l'alprazolam, il semble exister un risque accru de psychose lors d'utilisation simultanée de benzodiazépines et d'acide valproïque.

La théophylline contrecarre l'effet des benzodiazépines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Les benzodiazépines traversent la barrière fœto-placentaire. Il existe une possibilité de malformations chez les enfants de patientes qui ont utilisé des benzodiazépines pendant leur grossesse. Cela n'a pas été quantifié pour l'alprazolam. 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 produit est administré pendant la dernière phase de la grossesse ou pendant l'accouchement, il peut se produire une hypothermie, une hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. À doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Ces signes sont réversibles mais peuvent durer de 1 à 3 semaines, en fonction de la demi-vie du produit. Les enfants dont la mère a pris des benzodiazépines de manière chronique pendant la grossesse, peuvent avoir développé une dépendance physique et il peut dès lors se produire des symptômes de sevrage au cours du développement postnatal. Ils se traduisent par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant quelques jours après la naissance. L'apparition de symptômes de sevrage après la naissance dépend de la demi-vie de la substance.

Les données relatives à la tératogénicité et aux effets sur le développement et le comportement postnatal liés au traitement par benzodiazépines sont contradictoires. 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 deux fois plus élevé de fentes labio-palatines.

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

La solution buvable en gouttes contient du propylène glycol. Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains il peut atteindre le fœtus. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes doit être considérée au cas par cas (voir section 4.4).

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.

La solution buvable en gouttes contient du propylène glycol. Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes allaitantes doit être considérée au cas par cas (voir section 4.4).

Fertilité

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

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

Comme c'est le cas pour d'autres substances qui agissent sur le système nerveux central, les patients traités par XANAX doivent être mis en garde en ce qui concerne la conduite de véhicules motorisés et l'utilisation de machines dangereuses, jusqu'à ce qu'il soit établi qu'ils ne soient pas incapables de le faire lorsqu'ils reçoivent le médicament.

Pour les mêmes raisons, les patients doivent être mis en garde contre l'utilisation simultanée d'alcool et de médicaments dépresseurs du SNC lors de traitement par XANAX.

De la sédation, une amnésie, 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus gênants de XANAX sont basés sur une extension de l'activité pharmacologique de l'alprazolam.

La survenue ou non de certains effets indésirables dépend totalement de la sensibilité individuelle du patient et de la dose administrée. Les effets indésirables possibles s'observent généralement en début de traitement et disparaissent habituellement avec la poursuite de l'administration du médicament ou lors de la réduction de la dose.

Les effets indésirables rapportés dans plus d'un cas isolé sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : 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 ($< 1/10.000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$)	Très rare $< 1/10.000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
<i>Affections endocriniennes</i>						Hyperprolactinémie*
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Diminution de l'appétit				
<i>Affections</i>	Dépression	Etat	Manie* (voir			Hypomanie*,

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1000)	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
<i>psychiatriques</i>		confusionnel, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido	rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), hallucinations*, colère*, agitation*, dépendance médicamenteuse			agressivité*, hostilité*, pensées anormales*, hyperactivité psychomotrice* abus de médicaments*
<i>Affections du système nerveux</i>	Sédation, somnolence. ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête	Troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements	Amnésie			Déséquilibre du système nerveux autonome*, dystonie*
<i>Affections oculaires</i>		Vision trouble				
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation, sécheresse de la bouche	Nausées				Troubles gastro-intestinaux*
<i>Affections hépatobiliaires</i>						Hépatite*, anomalies de la fonction hépatique*, jaunisse*
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Dermatite*				Oedème de Quincke*, réaction de photosensibilité*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Faiblesse musculaire			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Incontinence*			Rétention urinaire*
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		Troubles sexuels*	Irrégularité des menstruations*			
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue, irritabilité		Syndrome de sevrage*			Oedème périphérique
<i>Investigations</i>		Diminution du				Augmentation de la

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1000)	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
		poids, augmentation du poids				pression intra-oculaire*

*Effet indésirable identifié après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés :

Affections hépatobiliaires

Rare : cholestase.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : agranulocytose.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : dépression respiratoire chez les patients atteints d'affections respiratoires chroniques spécifiques.

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques ou anaphylaxie).

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : anomalies sporadiques de l'ovulation et gynécomastie.

Affections gastro-intestinales

Rare : anorexie.

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

AUTRES EFFETS DUS A L'UTILISATION DE BENZODIAZEPINES

- réactions paradoxales telles qu'irritabilité, stimulation, colère, comportement agressif ou hostile, agitation accrue, nervosité, anxiété ou insomnie. Dans de nombreux rapports de cas spontanés d'effets indésirables comportementaux, les patients recevaient concomitamment d'autres médicaments du SNC et/ou étaient décrits comme ayant des antécédents d'affections psychiatriques. Les patients qui ont un trouble de personnalité borderline, des antécédents de comportements violent ou agressif dans le passé, ou d'abus d'alcool ou de médicaments peuvent être à risque de présenter de tels effets. Des cas d'irritabilité, hostilité et pensées intrusives ont été rapportés lors de l'arrêt de traitement par l'alprazolam chez des patients souffrant de troubles de stress post-traumatiques.

- dépendance psychique et physique.

- symptômes de sevrage :

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

Des phénomènes de rebond tels qu'insomnie et anxiété peuvent se produire à l'arrêt du traitement. Des modifications de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'agitation peuvent également y être

associés. On a fait état d'une consommation abusive de benzodiazépines.

Ce sont surtout les symptômes sévères qu'on observe davantage chez les patients qui ont subi un traitement prolongé à doses élevées. Ces symptômes de sevrage ont également été observés lors d'une réduction rapide de la dose ou d'un arrêt brutal du traitement. Il est dès lors indiqué de réduire lentement la dose lors de l'arrêt du traitement.

Effets indésirables spécifiques au propylène glycol :

Divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique au seuil de 50mg/kg/jour (voir section 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:

- Belgique: 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)
- Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé (site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance).

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage qui se produisent avec XANAX 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.

Bien qu'un surdosage en benzodiazépines ne mette généralement pas la vie du patient en danger, il faut toujours envisager la possibilité que des agents déprimeurs du SNC tels que l'alcool ou des barbituriques aient été absorbés, et il faut tenir compte de la pathologie sous-jacente possible. Comme dans tout cas de surdosage, il faut tenir compte de l'éventualité que d'autres substances aient été prises simultanément.

Le traitement doit être adapté en conséquence et consiste principalement 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. Ensuite, on peut administrer un laxatif osmotique. Une attention particulière doit être donnée au soutien des fonctions respiratoires et cardiovasculaires en soins intensifs. En cas de coma, le traitement est principalement symptomatique, en veillant à éviter des complications telles qu'un étouffement consécutif à une ptose de la langue ou à une aspiration du contenu gastrique. L'administration intraveineuse de liquide est nécessaire pour prévenir une déshydratation. Lors de combinaison à d'autres sédatifs, il est primordial de soutenir les fonctions vitales. Il est bien connu que l'effet peut persister longtemps après la prise d'une dose très élevée. Une diurèse forcée ou une hémodialyse ont peu d'utilité.

En cas d'intoxication sévère avec coma ou insuffisance respiratoire, on peut utiliser comme antidote une administration IV de flumazénil.

L'utilisation de flumazénil comme antidote est contre-indiquée dans les cas suivants :

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : dérivés des benzodiazépines. Code ATC : N05BA12.
XANAX contient une triazolobenzodiazépine. Toutes les benzodiazépines présentent des propriétés qualitatives similaires : anxiolyse, hypno-sédation, myorelaxation, effet anticonvulsivant. Il existe néanmoins des différences pharmacocinétiques quantitatives qui ont conduit à divers domaines d'application.

On considère d'une manière générale que l'effet des benzodiazépines repose sur un renforcement de l'inhibition neurale, par l'intermédiaire de l'acide gamma-aminobutyrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

XANAX comprimés

Les taux plasmatiques maximaux sont atteints une à deux heures après l'administration orale des comprimés de XANAX.

XANAX Retard comprimés à libération prolongée

La biodisponibilité de l'alprazolam est la même après la prise de XANAX Retard comprimés ou de XANAX comprimés ; l'alprazolam est cependant absorbé plus lentement à partir des comprimés de XANAX Retard. De ce fait, la concentration plasmatique maximale est environ la moitié de celle obtenue avec la même dose de XANAX comprimés. La concentration plasmatique maximale de l'alprazolam est atteinte entre 5 et 11 heures après la prise. Cela est dû au fait que la concentration plasmatique de l'alprazolam reste relativement constante pendant cette période. La pharmacocinétique est linéaire jusqu'à une dose de 10 mg. La demi-vie et la concentration des métabolites sont pratiquement identiques pour les deux types de comprimés, ce qui indique que les deux comprimés ont le même métabolisme et la même élimination. Après la prise de XANAX Retard toutes les 12 heures ou après la prise d'une même dose de XANAX comprimés répartie sur 4 administrations par jour, les concentrations maximales et minimales sont les mêmes à l'état d'équilibre.

XANAX gouttes

La pharmacocinétique des gouttes est comparable à celle des comprimés.

ALPRAZOLAM

La demi-vie de l'alprazolam est comprise entre 12 et 15 heures et est en moyenne de 16 heures chez les sujets âgés.

L'alprazolam est principalement oxydé. Les principaux métabolites de l'alprazolam sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et un dérivé benzophénonique. Les taux plasmatiques de ces métabolites sont extrêmement faibles. L'activité biologique de l'alpha-hydroxy-alprazolam représente environ la moitié de celle de l'alprazolam. Leur demi-vie est du même ordre de grandeur que celle de l'alprazolam. Le dérivé benzophénonique est pratiquement inactif.

L'alprazolam et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagenèse, cancérogenèse, fertilité et effets oculaires

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

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg comprimés

Les excipients sont : lactose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, stéarate de magnésium et poudre de docusate sodique (85 %) - benzoate de sodium (15 %, E211). Les comprimés à 0,5 mg d'alprazolam contiennent également de l'érythrosine (E127) sous forme de laque d'aluminium comme colorant. Les comprimés à 1 mg contiennent également de l'érythrosine (E127) sous forme de laque d'aluminium et de l'indigo carmin (E132) sous forme de laque d'aluminium comme colorants.

XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 3 mg comprimés à libération prolongée

Les excipients sont : lactose, méthylhydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. En outre, les comprimés bleus à 0,5 mg et 2 mg contiennent de l'indigo carmin (E132) sous forme de laque d'aluminium comme colorant.

XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes

Les excipients sont : éthanol 96 %, propylène glycol (E1520), saccharinate de sodium, arôme synthétique de pamplemousse et eau.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

XANAX 0,25 mg comprimés : 24 mois

XANAX 0,5 mg, 1 mg et 2 mg comprimés : 36 mois

XANAX solution buvable en gouttes : 36 mois. A utiliser dans les 90 jours après ouverture.

XANAX Retard comprimés à libération prolongée : 24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

XANAX comprimés, XANAX solution buvable en gouttes et XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg et 2 mg comprimés à libération prolongée : à conserver à température ambiante (15-25 °C).

XANAX Retard 3mg comprimés à libération prolongée : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

XANAX comprimés sécables :

- comprimés à 0,25 mg : plaquettes prédécoupées de 10, 20, 50 et 50 (emballage unitaire)
- comprimés à 0,5 mg : plaquettes prédécoupées de 10, 20, 50 et 50 (emballage unitaire)
- comprimés à 1,0 mg : plaquettes prédécoupées de 10, 20, 50 et 50 (emballage unitaire)
- comprimés à 2,0 mg : flacon de 50.

XANAX Retard comprimés à libération prolongée :

- comprimés à 0,5 mg : plaquettes prédécoupées de 10, 30 et 100 (emballage unitaire)
- comprimés à 1,0 mg : plaquettes prédécoupées de 10, 30 et 100 (emballage unitaire)
- comprimés à 2,0 mg : plaquettes prédécoupées de 10, 30 et 100 (emballage unitaire)
- comprimés à 3,0 mg : plaquettes prédécoupées de 10, 20, 30 et 100 (emballage unitaire).

XANAX solution buvable en gouttes : flacon de 20 ml à 0,75 mg/ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viartis Healthcare, Terhulpsessesteeuweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:

XANAX 0,25 mg comprimés: BE120994
XANAX 0,5 mg comprimés: BE120933
XANAX 1 mg comprimés: BE135046
XANAX 2 mg comprimés: BE147576
XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée: BE173223
XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée: BE173232
XANAX Retard 2 mg comprimés à libération prolongée: BE173241
XANAX Retard 3 mg comprimés à libération prolongée: BE173257
XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes: BE187311

LU:

XANAX 0,25 mg comprimés: 2007079357
- 0937965 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0901248 : 1* 20 cpr ss blist.
- 0130277 : 1* 50 cpr. ss blist.
- 0279743 : 50*1 cpr ss blist.

XANAX 0,5 mg comprimés: 2007079358
- 0937951 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0130280 : 1* 20 cpr ss blist.
- 0130294 : 1* 50 cpr. ss blist.
- 0279757 : 50*1 cpr ss blist.

XANAX 1 mg comprimés: 2007079359
- 0937979 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0130313 : 1* 20 cpr ss blist.
- 0130327 : 1* 50 cpr. ss blist.
- 0279761 : 50*1 cpr ss blist.

XANAX 2 mg comprimés: 2007079360

- 01655045 : 1* 20 cpr ss blist.
- 0154041 : 1* 50 cpr. en flacon

XANAX Retard 0,5mg comprimés à libération prolongée : 2007079361

- 0937982 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0221189: 1* 30 cpr ss blist.
- 0221192 :100*1 cpr ss blist.

XANAX Retard 1mg comprimés à libération prolongée : 2007079362

- 0937996 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0221208 : 1* 30 cpr ss blist.
- 0221211 : 100*1 cpr ss blist.

XANAX Retard 2mg comprimés à libération prolongée : 2007079363

- 0938007 : 1*10 cpr.ss blist.
- 0221225:1* 30 cpr ss blist.
- 0221239 : 100*1 cpr ss blist.

XANAX Retard 3mg comprimés à libération prolongée : 2007079364

- 0802527: 1*10 cpr.ss blist.
- 0802531 : 1* 20 cpr ss blist.
- 0221242 :1* 30 cpr ss blist.
- 0221256 : 100*1 cpr ss blist.

XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes : 2007079356

- 0244555 : 1 flacon de 20 ml

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

13/09/1982 (BE120994 ; BE120933) ; 18/08/1986 (BE135046) ; 26/05/1989 (BE147576) ;
13/02/1996 (BE173223 ; BE173232 ; BE173241 ; BE173257) ; 14/10/1997 (BE187311).

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023

Date d'approbation: 12/2023