

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alprazolam Sandoz 0,25 mg comprimés
Alprazolam Sandoz 0,50 mg comprimés
Alprazolam Sandoz 1 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,25 mg d'alprazolam.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 92,5 mg de lactose (sous forme de monohydraté) et 0,12 mg de benzoate de sodium.

Chaque comprimé contient 0,5 mg d'alprazolam.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 92,2 mg de lactose (sous forme de monohydraté) et 0,12 mg de benzoate de sodium.

Chaque comprimé contient 1 mg d'alprazolam.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 91,7 mg de lactose (sous forme de monohydraté) et 0,12 mg de benzoate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés de 0,25 mg :

Comprimé blanc, oblong, comportant une ligne sécable et gravé « APZM 0.25 ».
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés de 0,5 mg :

Comprimé rose, oblong, comportant une ligne sécable et gravé « APZM 0.5 ».
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés de 1 mg :

Comprimé bleu clair, oblong, comportant une ligne sécable et gravé « APZM 1 ».
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'anxiété.

N'utiliser l'alprazolam que si le trouble est important ou s'il entraîne une invalidité ou encore si le trouble provoque, chez le patient, une souffrance excessive.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être le plus court possible. La durée globale du traitement ne doit pas dépasser 8 à 12 semaines, en ce compris un processus de réduction progressive de la dose. Dans certains cas, une prolongation du traitement au-delà de la période de traitement maximale peut s'avérer nécessaire, mais cela ne doit pas se faire sans réévaluer l'état du patient, parce que le risque d'abus et de la dépendance augmente avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

La dose optimale de l'alprazolam doit être basée sur la sévérité des symptômes et la réponse individuelle du patient. Il faut utiliser la dose la plus faible qui peut contrôler les symptômes. La dose doit être réévaluée à intervalles ne dépassant pas 4 semaines. La dose habituelle est mentionnée ci-dessous ; chez les quelques patients qui requièrent des doses plus élevées, la dose doit être augmentée avec prudence afin d'éviter des effets indésirables. Lorsqu'une dose plus élevée est requise, la dose vespérale doit être augmentée avant les doses de la journée. Les patients qui n'ont jamais reçu de médicaments psychotropes auparavant nécessiteront généralement des doses plus faibles que les patients qui ont déjà été traités par des tranquillisants, des antidépresseurs ou des médicaments hypnotiques, ou que ceux qui sont alcooliques chroniques. Pour éviter une ataxie ou une sédation excessive, il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible possible.

Le traitement doit toujours être réduit progressivement. Pendant l'arrêt d'un traitement par alprazolam, la dose doit être réduite lentement, conformément aux règles de bonne pratique médicale. Il est suggéré de réduire la dose journalière d'alprazolam par paliers ne dépassant pas 0,5 mg tous les trois jours. Certains patients peuvent même avoir besoin d'une réduction encore plus lente de la dose. (Voir rubrique 4.4)

La clairance de la substance active est réduite chez les patients âgés et la sensibilité de la substance active est augmentée.

Adultes :

250 microgrammes (0,25 mg) à 500 microgrammes (0,5 mg) trois fois par jour, en augmentant si nécessaire la dose jusqu'à un total de 3 mg par jour.

Chez la plupart des patients, les symptômes d'anxiété peuvent en général être efficacement traités avec une dose comprise entre 0,5 mg par jour et 3 mg par jour, répartie en prises administrées séparément. En aucune circonstance, il ne faut dépasser la dose maximale de 3 mg par jour.

S'il se produit des effets indésirables, la dose doit être réduite. Il est conseillé de revoir régulièrement le traitement et d'arrêter l'utilisation du médicament dès que possible. Si un traitement de plus longue durée s'avère nécessaire, un traitement intermittent peut être envisagé afin de minimiser le risque de dépendance.

Personnes âgées ou en présence d'une maladie débilitante :

250 microgrammes (0,25 mg) deux à trois fois par jour, avec, si nécessaire, augmentation progressive de la dose si celle-ci est tolérée.

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de l'alprazolam n'ont pas été établies chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans ; dès lors, l'utilisation d'alprazolam n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les benzodiazépines sont également contre-indiquées chez les patients souffrant

- de myasthénie grave,
- d'une insuffisance respiratoire sévère,
- d'un syndrome d'apnées du sommeil,
- d'une insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque associé à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation d'alprazolam 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) avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour qui aucune autre alternative thérapeutique n'est possible. Si une décision est prise concernant la prescription d'alprazolam 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).

Tolérance

Une certaine perte de l'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines peut se développer après utilisation répétée pendant quelques semaines.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines peut entraîner le développement d'un abus et/ou d'une dépendance physique et mentale à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est aussi plus élevé chez les patients présentant des antécédents d'abus des médicaments, des substances illicites ou d'alcool. Une pharmacodépendance peut se produire aux doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. Il existe un risque accru de pharmacodépendance avec l'utilisation combinée de plusieurs benzodiazépines indépendamment de l'indication anxiolytique ou hypnotique.

Des cas d'abus ont également été signalés.

Les patients prenant de l'alprazolam doivent être soumis à une surveillance appropriée (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

Symptômes de sevrage : lorsqu'une dépendance physique s'est développée, un arrêt brutal du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent consister en maux de tête, douleur musculaire, anxiété extrême, tension, incapacité à rester immobile, confusion, irritabilité et insomnie. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent se développer : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises épileptiques. (Voir rubrique 4.2).

Pendant l'arrêt d'un traitement par alprazolam, la dose doit être réduite lentement, conformément aux règles de bonne pratique médicale. Il est suggéré de réduire la dose journalière d'alprazolam par paliers ne dépassant pas 0,5 mg tous les trois jours. Certains patients peuvent même avoir besoin d'une réduction encore plus lente de la dose.

Insomnie et anxiété de rebond

Un syndrome transitoire, dans lequel les symptômes ayant mené au traitement par benzodiazépine réapparaissent sous une forme renforcée, peut se produire à l'arrêt du traitement. Cela peut s'accompagner d'autres réactions, notamment des modifications de l'humeur, de l'anxiété ou des troubles du sommeil, et une incapacité à rester immobile. Comme le risque de phénomènes de sevrage ou de phénomènes de rebond est plus important après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la dose par paliers ne dépassant pas 0,5 mg tous les trois jours. Certains patients peuvent même avoir besoin d'une réduction encore plus lente de la dose. (Voir rubrique 4.2).

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2), mais ne doit pas dépasser huit à douze semaines, en ce compris le processus de réduction progressive de la dose. Un allongement du traitement au-delà de ces périodes ne doit pas se faire sans réévaluer la situation.

Au début du traitement, il peut être utile de signaler au patient qu'il sera de durée limitée et de lui expliquer avec précision comment la dose sera progressivement réduite. En outre, il est important que le patient soit conscient de la possibilité de phénomènes de rebond, ce qui minimise l'anxiété concernant ces symptômes s'ils venaient à se produire pendant l'arrêt du médicament. Certains éléments permettent de penser que, dans le cas de benzodiazépines à courte durée d'action, des phénomènes de sevrage peuvent se manifester pendant l'intervalle entre les prises, en particulier lorsque la dose est élevée. Lorsqu'on utilise des benzodiazépines à longue durée d'action, il est important de déconseiller au patient de passer à une benzodiazépine à courte durée d'action, car des symptômes de sevrage pourraient se développer.

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. Cette affection se produit le plus souvent plusieurs heures après l'ingestion du produit (voir rubrique 4.8.). Pour réduire ce risque, les patients doivent s'assurer de pouvoir dormir pendant 7 à 8 heures sans interruption.

Réactions psychiatriques et paradoxales

Il est connu que des réactions telles qu'incapacité à rester immobile, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colères, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables se produisent lors de l'utilisation de benzodiazépines. Le cas échéant, il faut arrêter d'utiliser le médicament. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les sujets âgés.

Groupes de patients spécifiques

La prudence est recommandée lors du traitement de patients dont la fonction rénale est altérée ou qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée.

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

Les benzodiazépines et les produits similaires doivent être utilisés avec prudence chez les personnes âgées, en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique qui peut engendrer des chutes souvent accompagnées de conséquence 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). Une dose plus faible est également recommandée pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

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

Les benzodiazépines ne sont pas efficaces pour le traitement principal d'une dépression sévère ; de même, elles ne peuvent pas être utilisées seules pour le traitement de l'anxiété associée à une dépression sévère, étant donné le risque de suicide chez ces patients. L'administration d'alprazolam à des patients atteints d'une grave dépression ou suicidaires nécessite la prise de précautions appropriées et la prescription de doses adéquates.

Chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire chronique, une dose plus faible doit être utilisée, étant donné le risque de dépression respiratoire.

Étant donné le risque de réactions indésirables anticholinergiques, la plus grande prudence s'impose lorsque l'on traite par benzodiazépines des patients ayant un glaucome aigu à angle fermé ou des patients qui peuvent y être prédisposés.

Alprazolam Sandoz contient du lactose, du sodium et du benzoate de sodium.

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.

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

Ce médicament contient 0,12 mg de benzoate de sodium par comprimé. Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

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

Les benzodiazépines produisent un effet additif lorsqu'elles sont administrées conjointement avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. Une prise concomitante avec l'alcool est déconseillée. L'alprazolam doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est combiné à d'autres déprimeurs du SNC.

Une prudence particulière s'impose avec les médicaments qui dépriment la fonction respiratoire tels que les opioïdes (analgésiques, antitussifs, traitements de substitution), notamment chez les personnes âgées.

Opioïdes :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs, comme les benzodiazépines ou des substances actives associées telles que l'alprazolam, 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).

Dans le cas des analgésiques narcotiques, il peut aussi se produire une augmentation de l'euphorie entraînant une augmentation de la dépendance psychique.

Une augmentation de l'effet déprimeur central peut se produire en cas d'utilisation concomitante avec des antipsychotiques (neuroleptiques), des hypnotiques, des anxiolytiques/sédatifs, certains antidépresseurs, des antiépileptiques, des anesthésiques et des antihistaminiques sédatifs.

Digoxine :

Une augmentation des taux plasmatiques de la digoxine a été signalée lors de l'administration simultanée de 1 mg d'alprazolam par jour, notamment chez les patients âgés. Dès lors, les patients recevant conjointement de l'alprazolam et de la digoxine doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, dans le but de détecter des signes et des symptômes de toxicité de la digoxine.

Carbamazépine et millepertuis :

Etant donné les interactions pharmacocinétiques, on peut observer une réduction de l'effet de l'alprazolam chez les patients qui prennent de la carbamazépine ou du millepertuis (inducteur du cytochrome P-450 3A4). Les concentrations plasmatiques d'alprazolam durant la phase d'élimination dépendent de certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P-450 3A4) intervenant dans le métabolisme et sont réduites par les médicaments qui induisent ces enzymes. En cas d'arrêt subit du traitement à base de millepertuis, des symptômes de surdosage de l'alprazolam peuvent se manifester.

Relaxants musculaires :

Il y a tout lieu de s'attendre à une augmentation de l'effet relaxant musculaire lorsque l'alprazolam est administré au cours d'une thérapie par relaxant musculaire, particulièrement en début de traitement avec l'alprazolam.

Imipramine et désipramine :

Il a été signalé que l'administration simultanée d'alprazolam (à des doses allant jusqu'à 4 mg/jour) avec de l'imipramine et de la désipramine provoquait une augmentation des concentrations plasmatiques de ces substances à l'équilibre de 31 % et 20 % respectivement. Les connaissances actuelles ne permettent pas encore d'affirmer que ces variations revêtent une importance clinique.

Warfarine :

Aucun effet sur les temps de prothrombine ni sur les taux plasmatiques de la warfarine n'a pu être mis en évidence.

Aucune interaction n'a été observée avec le propranolol et le disulfiram. Les substances qui peuvent induire le CYP3A4 (par ex. rifampicine, phénytoïne) peuvent réduire l'effet de l'alprazolam.

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

Inhibiteurs du CYP3A

Les substances qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450) peuvent augmenter la concentration de l'alprazolam et augmenter son activité. Les données émanant d'études cliniques réalisées avec l'alprazolam, d'études *in vitro* avec l'alprazolam et d'études cliniques menées avec des médicaments métabolisés de la même manière que l'alprazolam apportent la preuve de l'existence de degrés variables d'interaction et d'une interaction possible avec l'alprazolam pour un certain nombre de médicaments. Sur la base du degré d'interaction et du type de données disponibles, les recommandations suivantes sont émises :

- La coadministration d'alprazolam avec des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), les inhibiteurs de la protéase ou certains macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine) doit se faire avec prudence, et il convient d'envisager une réduction substantielle de la dose.
- La co-administration de néfazodone ou de fluvoxamine multiplie à peu près par 2 l'AUC de l'alprazolam. La prudence est de rigueur et il est recommandé d'envisager une réduction de la dose lorsque l'alprazolam est administré en même temps que la néfazodone, la fluvoxamine et la cimétidine.
- La prudence est recommandée lorsque l'alprazolam est co-administré avec la fluoxétine, le propoxyphène, les contraceptifs oraux, la sertraline, le diltiazem ou des antibiotiques de type macrolide tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la troléandomycine.

Inducteurs du CYP3A4

Comme l'alprazolam est métabolisé par le CYP3A4, les inducteurs de cette enzyme peuvent augmenter le métabolisme de l'alprazolam. Les interactions impliquant les inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex. le ritonavir) et l'alprazolam sont complexes et dépendent du temps. De faibles doses de ritonavir administrées à court terme se sont traduites par une importante altération de la clairance de

l'alprazolam, un allongement de sa demi-vie d'élimination et une augmentation de ses effets cliniques. Toutefois, lors d'exposition prolongée au ritonavir, l'induction du CYP3A compense cette inhibition. Cette interaction nécessitera un ajustement de la dose ou l'arrêt de l'alprazolam.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une quantité importante de données basées sur des études de cohorte indiquent que l'exposition à une benzodiazépine au cours du premier trimestre n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation majeure. Toutefois, quelques études épidémiologiques cas-témoins préliminaires ont trouvé un risque accru de fentes buccales. Les données ont indiqué que le risque d'avoir un bébé présentant une fente buccale après exposition maternelle à une benzodiazépine est inférieur à 2/1 000, comparé à un risque prévu pour ces anomalies d'environ 1/1 000 dans la population générale.

Un traitement par benzodiazépine à forte dose pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre de la grossesse a révélé une diminution des mouvements actifs du fœtus et une variabilité du rythme cardiaque fœtal.

Lorsqu'un traitement doit être administré pour des raisons médicales pendant la dernière partie de la grossesse, même à faibles doses, on peut observer un syndrome du bébé mou tel qu'une hypotonie axiale, des troubles de la succion se traduisant par un gain de poids médiocre. Ces signes sont réversibles, mais ils peuvent durer de 1 à 3 semaines, en fonction de la demi-vie du produit. A fortes doses, il peut apparaître chez le nouveau-né une dépression respiratoire ou une apnée et une hypothermie. En outre, on peut observer quelques jours après la naissance des symptômes de sevrage néonataux avec hyperexcitabilité, agitation et tremblement, même si on n'observe pas de syndrome du bébé mou. L'apparition de symptômes de sevrage après la naissance dépend de la demi-vie de la substance.

Si l'on prend ces données en considération, l'utilisation d'alprazolam pendant la grossesse peut être envisagée, si les indications thérapeutiques et la posologie sont strictement respectées.

Si un traitement par alprazolam est nécessaire pendant la dernière partie de la grossesse, il faut éviter d'utiliser des doses élevées et surveiller le nouveau-né afin de détecter des symptômes de sevrage et/ou un syndrome du bébé mou.

Allaitement

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

Fertilité

On ne dispose pas de données concernant les effets de l'alprazolam sur la fertilité.

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 et à utiliser des machines. Si la durée du sommeil est insuffisante, la probabilité d'altération de la vigilance peut être augmentée (voir rubrique 4.5).

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

Les patients doivent être mis en garde contre la conduite de véhicules à moteurs ou l'engagement dans d'autres activités dangereuses pendant qu'ils prennent de l'alprazolam.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables s'observent généralement en début de traitement et disparaissent habituellement avec la poursuite de l'administration du traitement ou la diminution de la dose.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant un traitement par alprazolam selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| MedDRA Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|--|-------------------------------|---|
| Affections endocriniennes | Fréquence indéterminée | Hyperprolactinémie* |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Fréquent | Diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Très fréquent | Dépression |
| | Fréquent | État confusionnel, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, accroissement de la libido* |
| | Peu fréquent | Manies* (voir rubrique 4.4), hallucinations*, colère*, agitation*, dépendance |
| | Fréquence indéterminée | Hypomanie*, agression*, hostilité*, pensée anormale*, hyperactivité psychomotrice*, abus de drogue ou de médicament |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Sédation, somnolence, ataxie, atteinte de la mémoire, dysarthrie, sensation vertigineuse, céphalées |
| | Fréquent | Troubles de l'équilibre, coordination anormale, difficultés de concentration, hypersomnie, léthargie, tremblements |
| | Peu fréquent | Amnésie |
| | Fréquence indéterminée | Déséquilibre neurovégétatif*, dystonie* |
| Affections oculaires | Fréquent | Vision floue |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Constipation, bouche sèche |
| | Fréquent | Nausées |
| | Peu fréquent | Vomissements |
| | Fréquence indéterminée | Trouble gastro-intestinal* |
| Affections hépatobiliaires | Fréquence indéterminée | Hépatite*, anomalies de la fonction hépatique*, ictère* |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Dermatite* |
| | Fréquence indéterminée | Angioœdème*, réaction de photosensibilité* |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Peu fréquent | Faiblesse musculo-squelettique |
| Affections du rein et des voies urinaires | Peu fréquent | Incontinence* |
| | Fréquence indéterminée | Rétention urinaire* |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Peu fréquent | Dysfonction sexuelle* |
| | Fréquence indéterminée | Règles irrégulières* |
| Troubles généraux et anomalies au site | Très fréquent | Fatigue, irritabilité |
| | Peu fréquent | Syndrome de sevrage |

| MedDRA Classe de systèmes d'organes | Fréquence | Effets indésirables |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| d'administration | Fréquence indéterminée | Œdèmes périphériques* |
| Investigations | Fréquent | Prise de poids, perte de poids |
| | Fréquence indéterminée | Pression intraoculaire augmentée* |

* Réactions indésirables médicamenteuses identifiées après la commercialisation

Des symptômes de sevrage se sont produits après une réduction rapide ou un arrêt brutal de benzodiazépines, y compris l'alprazolam. Ces symptômes peuvent aller d'une légère dysphorie et une insomnie à un syndrome majeur qui peut comporter des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, de la sudation, des tremblements et des convulsions. En outre, des convulsions de sevrage se sont produites après une réduction rapide ou un arrêt brutal du traitement par alprazolam.

Des effets secondaires tels que la somnolence, la sédation, la perte d'attention, la confusion, la fatigue, les céphalées, la vision double, la sensation vertigineuse, la faiblesse musculaire, l'ataxie et la vision trouble peuvent survenir, en particulier au début du traitement. Ces symptômes diminuent généralement avec une répétition de l'administration.

Amnésie

Une amnésie antérograde peut se produire aux doses thérapeutiques, le risque augmentant avec des doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié (Voir rubrique 4.4).

Dépression

Une dépression préexistante peut être révélée pendant l'utilisation de benzodiazépines.

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

Réactions telles que l'impatience, l'agitation, l'irritabilité, l'agression, les idées délirantes, les crises de rage, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses, le comportement inapproprié et d'autres troubles comportementaux. De telles réactions paradoxales sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les personnes âgées. En cas de réactions paradoxales, il convient d'arrêter le traitement.

Dépendance

L'utilisation de cette substance (même à doses thérapeutiques) peut engendrer le développement d'une dépendance physique. L'arrêt du traitement peut alors entraîner des symptômes de sevrage et des symptômes de rebond (voir également la rubrique 4.4). Des cas de dépendance psychiques peuvent également se produire. Des cas d'abus ont été rapportés.

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Comme avec les autres benzodiazépines, un surdosage ne devrait pas représenter une menace pour la vie du patient, sauf en cas de combinaison à d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool). Dans la prise en charge d'un surdosage avec n'importe quel médicament, il convient de garder à l'esprit la possibilité que plusieurs médicaments puissent avoir été pris. Le traitement doit être ajusté en conséquence.

Symptômes

Un surdosage se manifeste habituellement par une dépression de l'activité du système nerveux central, allant de l'endormissement au coma. Dans les cas légers, les symptômes sont notamment un endormissement, une confusion mentale et une léthargie. Dans les cas plus graves, une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès ont été observés.

Prise en charge

Après un surdosage en benzodiazépines orales, il faut induire des vomissements (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient, ou entreprendre un lavage gastrique sous protection des voies respiratoires si le patient est inconscient. S'il n'y a aucun avantage à vider l'estomac, il convient d'administrer du charbon de bois activé pour réduire l'absorption.

Une attention particulière doit être accordée aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire en soins intensifs.

Le flumazénil peut être utile comme antidote.

Pour les individus dans le coma, le traitement est largement symptomatique. Il convient de prendre des mesures permettant d'éviter les possibles complications telles l'asphyxie liée à l'avalement de la langue par le patient ou l'aspiration du contenu de l'estomac. L'administration intraveineuse de liquides peut prévenir la déshydratation.

En particulier lors d'une association avec d'autres sédatifs, il est important de veiller à apporter un soutien aux fonctions vitales, en particulier la respiration.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholéptiques ; dérivés des benzodiazépines
Code ATC : N05BA12

Mécanisme d'action

L'alprazolam est une substance active anxiolytique efficace. Tout comme d'autres benzodiazépines, l'alprazolam a, en plus de ses propriétés anxiolytiques, des propriétés sédatives, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes.

L'alprazolam, comme les autres benzodiazépines, a une forte affinité pour le site de liaison des benzodiazépines dans le cerveau. Il facilite l'action neurotransmettrice inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique, qui médie à la fois l'inhibition pré- et post-synaptique dans le système nerveux central (SNC).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'alprazolam est rapidement absorbé après administration orale. Après une administration orale, sa biodisponibilité est de 80 % ou plus. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints une à deux heures après l'administration orale.

Distribution

Après une administration unique, les taux plasmatiques sont directement proportionnels à la dose administrée. Pour une dose comprise entre 0,5 mg et 3 mg, les taux plasmatiques maximaux observés sont de 8 à 37 ng/ml. Après plusieurs administrations répétées de 1,5 mg à 10 mg/jour, le taux moyen à l'état d'équilibre varie de 18,3 à 100 ng/ml.

In vitro, 80% d'alprazolam sont liés aux protéines sériques.

Biotransformation

Les principaux métabolites de l'alprazolam présents dans l'urine sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et un dérivé de la benzophénone. Les principaux métabolites plasmatiques 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, alors 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. Ces métabolites ne contribuent donc que faiblement à l'activité biologique de l'alprazolam.

Elimination

La demi-vie moyenne est de 12 à 15 heures. Des doses répétées peuvent mener à une accumulation et cela doit être gardé à l'esprit chez les patients âgés et ceux dont la fonction rénale ou hépatique est altérée. L'alprazolam et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lorsque des rats ont été traités par voie orale pendant 2 ans avec de l'alprazolam, on a observé une tendance à l'augmentation, liée à la dose, du nombre de cataractes (chez les femelles) et de vascularisation cornéenne (chez les mâles). Ces lésions ne sont apparues qu'après 11 mois de traitement.

Dans les études de toxicité sur la reproduction, l'administration d'alprazolam à des rats et des lapins est associée, à doses très élevées, à un retard du développement et à une augmentation de l'incidence des décès fœtaux et des malformations du squelette. Dans les études de fertilité, le traitement de rats mâles à doses élevées avant l'accouplement s'est traduit par une diminution du pourcentage de rates qui concevaient.

Lors d'une étude de toxicité après une administration de doses répétées (12 mois) impliquant de fortes doses orales, des convulsions ont été observées chez les chiens, dont certaines ont été létales. La pertinence de ces résultats chez l'homme n'est pas établie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Docusate sodique

Benzoate de sodium
Amidon pré-gélatinisé (fécula de maïs)
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Laque aluminique d'érythrosine (E 127) (seulement pour 0,5 mg)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132) (seulement pour 1 mg)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas à 25°C.
Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes en aluminium/PVC, contenues dans une chemise en carton.

Taille des conditionnements :
20, 30, 40, 50, 60 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

| | |
|---------------------------------------|----------|
| Alprazolam Sandoz 0,25 mg comprimés : | BE242803 |
| Alprazolam Sandoz 0,50 mg comprimés : | BE242812 |
| Alprazolam Sandoz 1 mg comprimés : | BE242821 |

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

A. Date de première autorisation : 23 décembre 2002

B. Date de dernier renouvellement : 19 décembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 05/2020