

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Alpraz Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée
Alpraz Retard 1 mg comprimés à libération prolongée
Alpraz Retard 2 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,5 mg d'alprazolam.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 1 mg d'alprazolam.
Chaque comprimé à libération prolongée contient 2 mg d'alprazolam.

Excipient à effet notoire:

Alpraz Retard 0,5 mg contient 218,66 mg de lactose.
Alpraz Retard 1 mg contient 218,75 mg de lactose.
Alpraz Retard 2 mg contient 218,44 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

0,5 mg : comprimé bleu, rond et plat, d'environ 9 mm, embossé avec "0,5" sur une face.
1 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond et plat, d'environ 9 mm, embossé avec "1" sur une face.
2 mg : comprimé orange, rond et plat, d'environ 9 mm, embossé avec "2" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Alpraz Retard 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

La dose optimale d'Alpraz Retard 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 (si nécessaire, d'autres formulations disponibles sur le marché peuvent être utilisées). 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.

Si Alpraz Retard doit être administré une fois par jour, il est préférable de prendre la dose le matin.

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'anxiété

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 4 mg par jour, répartie en 1 ou 2 prises.

Traitement des patients âgés ou affaiblis

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

Posologie usuelle : 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.

Arrêt 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

Alpraz Retard libère de l'alprazolam de manière retardée. Le comprimé ne peut être ni mâché ni écrasé et doit être avalé en entier.

4.3 Contre-indications

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

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines, y compris l'alprazolam, peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique à l'égard de ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogues. La pharmacodépendance peut survenir à des doses thérapeutiques et/ou

chez des patients sans facteur de risque individualisé. L'utilisation combinée de plusieurs benzodiazépines, quelle que soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, augmente le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés.

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. A 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), surtout chez les épileptiques.

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde. L'affection survient le plus souvent plusieurs 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 patients 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.

Patients âgés

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le patient 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, Alpraz Retard 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).

Ce médicament contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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.

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 d'alprazolam 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.

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 11 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'homme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'appétit 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 Alpraz Retard 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 déprimeurs du SNC lors de traitement par Alpraz Retard.

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus gênants d'Alpraz Retard 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 ($\geq 1/100$ à $1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $1/1\ 000$) très rare ($< 1/10\ 000$), 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 :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections endocriniennes	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,

		augmentation de la libido*
	peu fréquent	manie* (voir rubrique 4.4), hallucinations*, colère*, agitation*
	indéterminée	hypomanie*, agressivité*, hostilité*, pensées anormales*, hyperactivité psychomotrice*
Affections du système nerveux	très fréquent	sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, troubles de la parole, vertiges, maux de tête
	fréquent	troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements
	peu fréquent	amnésie
	indéterminée	déséquilibre du système nerveux autonome*, dystonie*
Affections oculaires	fréquent	vision trouble
Affections gastro-intestinales	très fréquent	constipation, sécheresse de la bouche
	fréquent	nausées
	indéterminée	troubles gastrointestinaux*
Affections hépatobiliaires	indéterminée	hépatite*, anomalies de la fonction hépatique*, jaunisse*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	dermatite*
	indéterminée	angio-oedème*, réaction de photosensibilité*
Affections musculo-squelettiques et systémique	peu fréquent	faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	incontinence*
	indéterminée	rétenion urinaire*
Affections des organes de reproduction et du sein	fréquent	troubles sexuels*
	peu fréquent	irrégularité des menstruations*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquent	fatigue, irritabilité
	indéterminée	oedème périphérique*
Investigations	fréquent	diminution du poids, augmentation du poids
	indéterminée	augmentation de la 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 aspécifiques.

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 à l'utilisation des benzodiazépines

- 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-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 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.

Alpraz Retard 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

Absorption

Après administration orale, la biodisponibilité est de 80 % ou plus. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 5 à 11 heures après l'administration orale d'Alpraz Retard comprimés à libération prolongée.

La pharmacocinétique est linéaire jusqu'à une dose de 10 mg.

Distribution

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

Biotransformation

L'alprazolam est principalement métabolisé par le CYP3A4. Les principaux métabolites dans le plasma sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et le 4-hydroxy-alprazolam. Les métabolites les plus importants de l'alprazolam dans l'urine sont l'alpha-hydroxy-alprazolam et un dérivé de la benzophénone.

L'activité biologique de l'alpha-hydroxy-alprazolam est environ deux fois moins importante que celle de l'alprazolam, tandis que celle du 4-hydroxy-alprazolam est environ 10 fois moins importante. Les

taux plasmatiques de ces métabolites sont faibles. Leur demi-vie semble être du même ordre de grandeur que celle de l'alprazolam.

Le dérivé benzophénone peut être considéré comme inactif.

Élimination

La demi-vie de l'alprazolam est comprise entre 12 et 15 heures et est en moyenne de 16 heures chez les patients âgés. L'alprazolam et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine.

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 69 fois et 11 fois, respectivement, l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'homme de 4 mg (0,07 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 11 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 7 à 69 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 24 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

Lactose

Hypromellose (E464)

Silice colloïdale hydratée (E551)

Stéarate de magnésium (E470b).

Le mélange de pigments bleus utilisé dans le 0,5 mg contient: lactose monohydraté et bleu brillant FCF laque d'aluminium (E133).

Le mélange de pigments oranges utilisé dans le 2 mg contient: jaune soleil FCF laque d'aluminium (E110), lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (E172) et indigo carmin laque d'aluminium (E132).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans la plaquette d'origine pour le protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (polyamide/aluminium/PVC-aluminium): 28, 30, 56, 60, 100x1 et 112x1 comprimés à libération prolongée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Alpraz Retard 0,5 mg :

BE662543

LU : 2024070169

- 0962842 : boîte de 28 comprimés
- 0962856 : boîte de 30 comprimés
- 0962873 : boîte de 56 comprimés
- 0962887 : boîte de 60 comprimés
- 0962891 : boîte de 100*1 comprimés
- 0962906 : boîte de 112*1 comprimés

Alpraz Retard 1 mg :

BE662544

LU : 2024070170

- 0962923 : boîte de 28 comprimés
- 0962937 : boîte de 30 comprimés
- 0962941 : boîte de 56 comprimés
- 0962954 : boîte de 60 comprimés
- 0962968 : boîte de 100*1 comprimés
- 0962971 : boîte de 112*1 comprimés

Alpraz Retard 2 mg :

BE662545

LU : 2024070171

- 0962985 : boîte de 28 comprimés
- 0962999 : boîte de 30 comprimés
- 0963013 : boîte de 56 comprimés
- 0963027 : boîte de 60 comprimés
- 0963031 : boîte de 100*1 comprimés
- 0963044 : boîte de 112*1 comprimés

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

Date de première autorisation : 02/05/2024
Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2024
Date d'approbation du texte : 11/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS:
<http://notices.fagg-afmps.be>