

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimés

Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimés

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alprazolam Grindeks 0,25 comprimés

Chaque comprimé contient 0,25 mg d'alprazolam.

Alprazolam Grindeks 0,5 comprimés

Chaque comprimé contient 0,5 mg d'alprazolam.

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimés

Chaque comprimé contient 1 mg d'alprazolam.

Excipients à effet notoire :

Alprazolam Grindeks 0,25 comprimés

Chaque comprimé contient 92,5 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,12 mg de benzoate de sodium (E 211).

Alprazolam Grindeks 0,5 comprimés

Chaque comprimé contient 92,2 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,12 mg de benzoate de sodium (E 211).

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimés

Chaque comprimé contient 91,7 mg de lactose (sous forme monohydratée) et 0,12 mg de benzoate de sodium (E 211).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé .

Alprazolam Grindeks 0,25 comprimés

Comprimé blanc ou blanc cassé de forme ovale (10 mm x 5 mm), présentant une barre de cassure sur une face et gravé « 0,25 » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Alprazolam Grindeks 0,5 comprimés

Comprimé rose pâle à rose de forme ovale (10 mm x 5 mm), présentant une barre de cassure sur une face et gravé « 0,5 » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Alprazolam Grindeks 1 mg comprimés

Comprimé bleu pâle à bleu de forme ovale (10 mm x 5 mm), présentant une barre de cassure sur une face et gravé « 1 » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alprazolam Grindeks est indiqué pour le traitement symptomatique à court terme de l'anxiété chez l'adulte. Alprazolam Grindeks est indiqué uniquement lorsque le trouble est sévère, invalidant ou s'il provoque une détresse extrême.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose et la durée d'utilisation doivent être ajustées en fonction de la réponse individuelle, de l'indication et de la sévérité de la maladie.

Traitement initial

Au début du traitement, la dose est de 0,25 à 0,5 mg d'alprazolam trois fois par jour.

Traitement d'entretien

Si nécessaire, la dose quotidienne totale peut être graduellement augmentée jusqu'à atteindre un maximum de 3 à 4 mg d'alprazolam fractionnés en doses individuelles administrées tout au long de la journée.

Durée du traitement

Alprazolam Grindeks 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, en ce compris la période d'arrêt progressif. 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).

Arrêt

L'arrêt du traitement par alprazolam doit se faire graduellement et il ne faut pas dépasser 0,5 mg tous les 3 jours afin d'éviter les symptômes de sevrage. Chez certains patients, il peut être nécessaire de réduire encore davantage la dose.

Populations particulières

Patients âgés et sensibles ou patients affaiblis

Les patients âgés et sensibles ou les patients affaiblis doivent recevoir une dose réduite. La dose recommandée est de 0,25 mg deux ou trois fois par jour. Si cela est nécessaire et si cette dose est bien tolérée, elle peut être graduellement augmentée.

Patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique

La prudence est de rigueur chez les patients qui présentent une insuffisance rénale et une insuffisance hépatique légère ou modérée et, si nécessaire, la dose doit être réduite. Pour les patients dont l'insuffisance hépatique est sévère, l'alprazolam est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Insuffisance respiratoire

Une plus faible dose est également recommandée chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'alprazolam chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. De ce fait, l'utilisation de l'alprazolam n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Alprazolam Grindeks est destiné à une administration par voie orale.

4.3 Contre-indications

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

- Insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Remarque

Tous les états de tension, d'agitation et d'anxiété ne nécessitent pas un traitement médical. Ils sont souvent le signe d'une maladie physique ou mentale qui peuvent être gérés avec d'autres mesures ou traitement de l'affection sous-jacente.

Risques associés à l'utilisation concomitante des opioïdes

L'utilisation concomitante d'alprazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés comme l'alprazolam avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles.

Si la décision est prise de prescrire Alprazolam Grindeks en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir également la recommandation posologique générale à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis pour détecter tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs aidants (le cas échéant) de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Dépendance/Abus

L'usage de benzodiazépines peut donner lieu à l'apparition d'une dépendance psychologique et physique. Le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement. Ce risque est particulièrement accru chez les patients ayant des antécédents de dépendance à l'alcool ou aux drogues. Ceci concerne aussi l'utilisation à des doses thérapeutiques, et quelle que soit la présence d'un facteur de risque.

Le risque de dépendance est accru par l'utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines, que ces benzodiazépines aient un effet anxiolytique ou hypnotique.

L'abus est un risque connu pour l'alprazolam et d'autres benzodiazépines. Les patients qui reçoivent de l'alprazolam doivent être surveillés en régulièrement. L'alprazolam peut faire l'objet d'un détournement. Des cas de décès liés à un surdosage ont été signalés lorsque l'alprazolam était pris avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), notamment des opioïdes, d'autres benzodiazépines et de l'alcool. Ces risques doivent être pris en compte lors de la prescription ou de la délivrance. La plus petite quantité appropriée doit être choisie pour réduire au maximum ce risque (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

Symptômes de sevrage

En cas de dépendance, un arrêt brutal du traitement va entraîner des symptômes de sevrage. Ils peuvent se manifester par des maux de tête, des douleurs musculaires, une anxiété extrême, des états de tension, des impatiences, une confusion et de l'irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent également survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et paresthésie dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises épileptiques (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Phénomène de rebond

De même, si un traitement à courte terme est brutalement arrêté, un phénomène de rebond transitoire peut apparaître, c'est-à-dire que les symptômes avaient motivé le traitement par les benzodiazépines, peut se manifester de façon exacerbée. D'autres réactions sont possibles, comme une labilité de l'humeur, des états d'anxiété et des troubles du sommeil et des impatiences. Le phénomène de rebond peut également se manifester par des réactions physiques et psychiques dangereuses, telles que des crises d'épilepsie et une psychose symptomatique (p. ex. délire de sevrage).

Le risque de symptômes de sevrage ou de phénomène de rebond étant plus élevé après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé d'arrêter le traitement en réduisant progressivement la dose.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être la plus courte possible et ne pas dépasser 2 à 4 semaines (voir section 4.2). Une prolongation de la durée du traitement au-delà de cette période ne doit pas se faire sans une réévaluation de la situation.

Lors de l'instauration du traitement, il peut être utile d'informer le patient que la durée du traitement sera limitée et d'expliquer précisément la manière dont la dose sera graduellement réduite. Des données suggèrent que des symptômes de sevrage peuvent survenir pendant l'intervalle posologique lorsque l'on utilise des benzodiazépines à courte durée d'action, en particulier à des doses élevées. En cas d'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, 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 pourraient alors survenir.

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde, le plus souvent quelques heures après la prise de la dose. Cela signifie qu'il est possible que, après avoir leur médicament, les patients réalisent des actions dont ils ne se souviendront pas par la suite.

Le risque augmente avec le niveau de dose et peut être réduit grâce à une durée de sommeil ininterrompue suffisamment de longue (7 à 8 heures).

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

Particulièrement chez les patients âgés ou les enfants, des réactions psychiatriques et « paradoxales » peuvent survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines : agitation, excitation, irritabilité, agressivité, délires, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres troubles du comportement. En pareil cas, le traitement par ce médicament doit être arrêté.

Tolérance

Après une administration orale répétée de benzodiazépines durant quelques semaines, une perte d'efficacité (tolérance) peut apparaître.

Dépression et idéation suicidaire

Les benzodiazépines et les produits apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression, car ils peuvent précipiter ou augmenter le risque de suicide. L'alprazolam doit être utilisé avec précaution et la quantité prescrite doit être limitée chez les patients qui présentent des signes et des symptômes de trouble dépressif ou des tendances suicidaires.

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

Psychoses

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement de première intention des psychoses.

Populations particulières

Patients âgés et patients affaiblis

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique qui peut entraîner des chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Il est recommandé d'appliquer le principe du recours à la plus faible dose efficace, en particulier chez les patients âgés et/ou chez affaiblis, afin d'éviter la survenue d'une ataxie ou d'une sédation trop importante.

Insuffisance rénale ou hépatique

Dans le cas d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de rigueur, et la dose doit être réduite si nécessaire. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités avec des benzodiazépines, car elles peuvent augmenter le risque d'encéphalopathie.

Insuffisance respiratoire

Une plus faible dose est également recommandée chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

Antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie

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

Excipients

Lactose

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

Sodium

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

Benzoate de sodium

Ce médicament contient 0,12 mg de benzoate de sodium par comprimé.

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

Interactions pharmacodynamiques

Alcool

Les benzodiazépines produisent un effet additif lorsqu'elles sont administrées conjointement à de l'alcool. La prise concomitante d'alcool n'est dès lors pas recommandée. L'association d'alcool potentialise l'effet sédatif de l'alprazolam.

Médicaments psychotropes

L'alprazolam doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est associé à d'autres dépresseurs du SNC. Un renforcement de l'effet dépressif central peut survenir, et les benzodiazépines produisent un effet additif lorsqu'elles sont administrées conjointement à d'autres dépresseurs du SNC ou à d'autres médicaments psychotropes, tels que les antipsychotiques (neuroleptiques), les hypnotiques, les anxiolytiques/sédatifs, les antidépresseurs, les antalgiques narcotiques (p. ex. opioïdes), les antiépileptiques, les anesthésiques et les antihistaminiques sédatifs.

Cependant, si l'alprazolam est pris en association avec des antalgiques narcotiques, une potentialisation de l'euphorie peut survenir, ce qui peut entraîner une dépendance psychologique accrue.

Clozapine

Avec la clozapine, il existe un risque accru d'arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

Opioides

L'utilisation concomitante de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme l'alprazolam, avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de

coma et de décès en raison de l'effet dépressif additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Il faut être particulièrement prudent avec les médicaments qui déclenchent une dépression respiratoire, tels que les opioïdes (analgésiques, anti-toux ou traitement de remplacement). Ceci est à prendre particulièrement en compte chez les patients âgés.

Interactions pharmacocinétiques

Inhibiteurs du CYP3A4

Des interactions pharmacocinétiques peuvent survenir lorsque l'alprazolam est administré avec des médicaments qui inhibent l'enzyme hépatique CYP3A4 en augmentant les taux plasmatiques d'alprazolam.

L'alprazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent ces médicaments et une réduction de la dose peut être nécessaire lorsque de tels médicaments sont utilisés conjointement.

L'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, augmente l'ASC et allonge la demi-vie d'élimination de l'alprazolam. Dans une étude au cours de laquelle des volontaires sains ont reçu de l'itraconazole à 200 mg/jour et 0,8 mg d'alprazolam, l'ASC a été multipliée par deux à trois, et la demi-vie d'élimination a été prolongée de 40 heures environ. Des altérations ont également été observées au niveau de la fonction psychomotrice affectée par l'alprazolam. L'itraconazole peut renforcer les effets dépressifs du SNC de l'alprazolam, et l'arrêt de l'itraconazole peut atténuer l'efficacité thérapeutique de l'alprazolam.

L'administration conjointe d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que l'itraconazole, la kétoconazole, le posaconazole, le voriconazole et les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'est pas recommandée. Toutefois, si une administration concomitante d'alprazolam et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 est considérée nécessaire, la dose d'alprazolam doit être réduite de moitié ou au tiers.

Le traitement par la fluvoxamine allonge la demi-vie de l'alprazolam de 20 à 34 heures et double la concentration de l'alprazolam dans le plasma. En cas d'association, il est recommandé de n'administrer que la moitié de la dose d'alprazolam.

La fluoxétine a un effet inhibiteur modéré sur le métabolisme de l'alprazolam ce qui augmente les concentrations plasmatiques. En cas d'utilisation concomitante, les effets psychomoteurs de l'alprazolam sont donc intensifiés. Un ajustement de la dose peut être nécessaire.

L'érythromycine inhibe le métabolisme de l'alprazolam. Les concentrations de l'alprazolam dans le plasma augmentent d'environ 50 %. L'association peut nécessiter un ajustement de la dose.

D'autres inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'alprazolam : la clarithromycine, la télichromycine, le diltiazem ou le fluconazole. Une réduction de la dose peut être nécessaire.

La cimétidine réduit la clairance de l'alprazolam, ce qui peut éventuellement en intensifier l'effet. La signification clinique de l'interaction n'a pas encore été déterminée.

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 dépendants du temps. De faibles doses de ritonavir, administrées à court terme, ont entraîné une importante diminution de la clairance de l'alprazolam, un allongement de sa demi-vie d'élimination et une augmentation des effets cliniques. Cependant, lors d'une exposition prolongée au

ritonavir, l'induction du CYP3A a compensé cette inhibition. Cette interaction nécessitera un ajustement de la dose ou l'arrêt de l'alprazolam.

Les patients sous traitement concomitant par alprazolam et théophylline présentent des concentrations plasmatiques d'alprazolam nettement inférieures à celles des patients traités par alprazolam seul, probablement en raison de l'induction du métabolisme. La signification clinique de cette interaction n'a pas encore été déterminée.

La carbamazépine semble induire le métabolisme de l'alprazolam, ce qui entraîne une réduction de l'effet. La signification clinique de cette interaction n'a pas encore été déterminée. Des effets similaires peuvent être attendus en cas d'utilisation concomitante de la rifampicine ou du millepertuis.

Effet de l'alprazolam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la digoxine a été rapportée lors de l'administration concomitante de 1 mg d'alprazolam par jour, en particulier chez les patients âgés (> 65 ans). Dès lors, les patients qui reçoivent concomitamment de l'alprazolam et de la digoxine doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe de toxicité à la digoxine.

Le patient doit être préparé à une augmentation de l'effet myorelaxant (risque de chutes) lorsque l'alprazolam est utilisé pendant un traitement avec un myorelaxant, en particulier en début de traitement.

La concentration plasmatique de l'imipramine et de son métabolite déméthylimipramine peut augmenter de 30 % en cas d'administration concomitante avec l'alprazolam en raison de l'inhibition du métabolisme.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'alprazolam

Les associations suivantes doivent être évitées :

Le dextropropoxyphène peut inhiber le métabolisme/réduire la clairance de l'alprazolam et entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'alprazolam, ce qui augmente son effet. Le traitement concomitant par dextropropoxyphène doit être évité.

La néfazodone inhibe l'oxydation de l'alprazolam médiée par le CYP3A4, ce qui entraîne un doublement de la concentration plasmatique de l'alprazolam et un risque d'intensification des effets sur le SNC. En association, il est dès lors recommandé de réduire la dose d'alprazolam de moitié.

Interactions qui doivent être prises en compte lorsqu'un ajustement de la dose peut être nécessaire :

Contraceptifs : les pilules contraceptives peuvent inhiber le métabolisme des benzodiazépines, notamment l'oxydation de l'alprazolam, ce qui peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et une intensification de son effet.

Oméprazole : peut inhiber le métabolisme de l'alprazolam, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et une intensification de son effet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune évaluation n'est possible en ce qui concerne le risque de malformations et les effets des premiers développements dans l'enfance et le comportement chez les humains en raison du faible nombre de cas et de la documentation insuffisante.

De nombreuses données issues d'études de cohorte indiquent que la prise de benzodiazépines en début de grossesse (1er trimestre) n'est pas associée à une augmentation du risque de malformations sévères. Cependant, certaines études épidémiologiques cas-témoins ont mis en évidence une augmentation du risque de fente labio-palatine.

Les données indiquent que, après le traitement de la mère avec des benzodiazépines, le risque de fente labio-palatine chez un enfant serait inférieure à 2/1000, alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

Un traitement par benzodiazépines à fortes doses aux 2^e et/ou 3^e trimestre de grossesse entraîne une diminution des mouvements actifs du fœtus et des fluctuations du rythme cardiaque fœtal.

On a rapporté des cas de malformations et de retard mental chez des enfants exposés avant la naissance après un surdosage et une intoxication aux benzodiazépines.

Si, pour des raisons médicales impérieuses, de l'alprazolam est administré, même à de faibles doses, dans des derniers mois de la grossesse ou pendant l'accouchement, des effets sur le nourrisson nouveau-né peuvent être attendus : hypotonie, diminution du tonus musculaire et troubles du réflexe de succion entraînant une faible prise de poids (syndrome de l'enfant mou). Ces effets sont réversibles, mais ils peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie d'élimination.

À doses élevées, une insuffisance ou un arrêt respiratoire et une hypothermie peuvent apparaître chez les nourrissons nouveau-nés. Par ailleurs, un syndrome de sevrage, tel qu'une hyperexcitabilité, une agitation et des tremblements, peut apparaître quelques jours après la naissance, même si aucun syndrome de l'enfant mou n'avait été observé. Le délai de survenue des symptômes de sevrage post-natal dépend de la demi-vie d'élimination de la substance.

L'alprazolam ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'état clinique de la mère requiert un traitement par alprazolam. Si l'alprazolam est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par alprazolam, la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Si le traitement par Alprazolam Grindeks est nécessaire en fin de grossesse ou pendant le travail, les fortes doses doivent être évitées et le nouveau-né doit être surveillé afin de déceler tout symptôme éventuel de sevrage et/ou de syndrome de l'enfant mou.

Allaitement

De petites quantités d'alprazolam sont excrétées dans le lait maternel, où il s'accumule. Alprazolam Grindeks ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Si des doses répétées ou de fortes doses de Alprazolam Grindeks sont strictement indiquées pendant l'allaitement, le sevrage du bébé sera nécessaire.

Les nourrissons nouveau-nés métabolisent l'alprazolam beaucoup plus lentement que les adultes.

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

L'alprazolam a une influence importante 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. Ceci est particulièrement le cas au début du traitement, après l'augmentation de la dose, après une durée de sommeil insuffisante et lors de la consommation d'alcool et de l'utilisation d'autres déprimeurs du SNC (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Selon la sensibilité de chaque patient et la dose prise, les effets indésirables suivants peuvent survenir, en particulier en début de traitement :

émoussement émotionnel, mouvements et démarche instables (risque de chutes, en particulier chez les patients âgés), troubles de la vue, effets le lendemain (étourdissements, diminution de la réactivité, etc.), troubles du système nerveux autonome (dysfonctionnement de la vessie).

En règle générale, ces symptômes diminuent avec la poursuite du traitement.

Dans de rares cas, une dépression respiratoire peut survenir, en particulier la nuit.

Les catégories suivantes sont utilisées pour décrire la fréquence des effets indésirables :

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (> 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Troubles endocriniens</i>					
					Hyperprolactinémie*
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>					
	Diminution de l'appétit				
<i>Affections psychiatriques</i>					
Dépression	Confusion, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido*	Manie* (voir rubrique 4.4), hallucinations*, colère*, agitation*, dépendance au médicament			Hypomanie*, agressivité*, hostilité*, troubles de la pensée*, agitation psychomotrice*, utilisation abusive du médicament*
<i>Affections du système nerveux</i>					
Sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, étourdissements, maux de tête	Troubles de la coordination, troubles de l'équilibre, déficit de l'attention, hypersomnie, léthargie, tremblements	Amnésie			Troubles du système nerveux autonome*, dystonie*
<i>Affections oculaires</i>					
	Vision floue				
<i>Affections gastro-intestinales</i>					
Constipation, bouche sèche	Nausées	Vomissements			Affections gastro-intestinales*
<i>Affections hépatobiliaires</i>					
					Hépatite*, troubles de la fonction hépatique*, Jaunisse*

Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (> 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					
	Dermatite*				Angio-œdème*, réaction de photosensibilité*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>					
		Faiblesse musculaire			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>					
		Incontinence urinaire*			Rétention urinaire*
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>					
	Dysfonctionnement sexuel*	Troubles menstruels*			
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>					
Fatigue, irritabilité		Syndrome de sevrage médicamenteux*			Œdème périphérique*
<i>Investigations</i>					
	Variation du poids				Augmentation de la pression intraoculaire*

* Effet indésirable identifié après commercialisation

Dépendance et symptômes de sevrage

L'utilisation de benzodiazépines (même à doses thérapeutiques) peut provoquer la survenue d'une dépendance physique et psychique ; un syndrome de sevrage et/ou de rebond à la fin du traitement (voir rubrique 4.4). Les symptômes de sevrage peuvent aller d'une dysphorie et insomnie légères à un syndrome majeur pouvant inclure des crampes abdominale et musculaires, des vomissements, des sueurs, des tremblements et des convulsions.

Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent provoquer une amnésie antérograde (trous de mémoire pendant un moment après l'ingestion) (voir rubrique 4.4).

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

Particulièrement chez les patients âgés ou les enfants, des réactions psychiatriques et « paradoxales » peuvent survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines : agitation, excitation, irritabilité, agressivité, délires, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres troubles du comportement. En pareil cas, le traitement par ce médicament doit être arrêté.

Dépression

Une dépression préexistante peut être révélée pendant un traitement par benzodiazépines (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage en alprazolam ne devrait pas entraîner de risque vital, sauf s'il est associé à d'autres agents déprimeurs du SNC, tels que des opioïdes, d'autres benzodiazépines et de l'alcool.

Lors de la prise en charge d'un surdosage, il faut toujours tenir compte du fait que le patient peut avoir absorbé plusieurs produits en même temps (intoxication médicamenteuse combinée). Le surdosage en benzodiazépines, dont l'alprazolam, se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central, allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes comprennent une somnolence, des difficultés d'élocution, une confusion mentale et une léthargie et, dans les cas plus graves, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, rarement un coma, voire, très rarement, le décès.

Toxicité

Les concentrations sanguines d'alprazolam qui ont été rapportées lors d'intoxications fatales chez l'homme sont très variables. Les concentrations plasmatiques toxiques d'alprazolam sont comprises entre 0,1 et 0,4 µg/ml alors que certains rapports mentionnent des concentrations sanguines post-mortem allant de 2,1 à 2,3 µg/ml.

Prise en charge

En cas de surdosage aigu en alprazolam, la prise en charge de base consiste en un traitement de soutien pouvant inclure le maintien de voies aériennes adéquates, la surveillance de la respiration et des fonctions circulatoires. Un accès intraveineux (IV) doit être assuré pour l'apport de fluides.

Les patients qui présentent des signes d'intoxication plus légers et qui sont toujours conscients doivent pouvoir dormir sous surveillance médicale. Si le patient est conscient, du charbon activé peut être administré dans leur qui suit l'ingestion du médicament afin d'en réduire l'absorption, mais le rapport bénéfice-risque doit être pris en compte (en raison du risque d'aspiration).

Une diurèse forcée ou une hémodialyse n'est d'aucune efficacité.

Dans les cas sévères, du flumazénil (un antagoniste spécifique des benzodiazépines) peut aider à la gestion des fonctions respiratoires dans le cadre d'un surdosage. Le flumazénil peut augmenter le risque de convulsions.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés des benzodiazépines, code ATC : N05BA12

L'alprazolam est une substance psychotrope appartenant à la classe des 1,4-triazolobenzodiazépines qui se lie avec une forte affinité à des récepteurs spécifiques des benzodiazépines dans le SNC. L'alprazolam facilite l'effet inhibiteur de la transmission GABAergique sur divers assemblages neuronaux. Cela entraîne des propriétés qui suppriment la tension, l'agitation et l'anxiété, ainsi que des effets sédatifs et hypnotiques. L'alprazolam possède également des propriétés myorelaxantes et anticonvulsives.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'alprazolam est bien et rapidement absorbé. Le pic plasmatique est atteint 1 à 2 heures après l'administration orale d'une dose unique. La biodisponibilité de l'alprazolam est de 80 %.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 70 à 80 %

Le volume de distribution moyen est compris entre 1,0 à 1,2 l/kg et il est significativement plus important chez les patients obèses.

Biotransformation

Outre l'alprazolam sous une forme non métabolisée (environ 20 %), l'alpha-hydroxyalprazolam (environ 17 %) et un dérivé de benzophénone sont les principaux métabolites excrétés. De nombreux autres métabolites ont également été identifiés. L'activité pharmacologique de l'alpha-hydroxyalprazolam représente environ 50 % de celle de l'alprazolam. Le dérivé de benzophénone ne montre aucune activité pharmacologique. En raison de leur faible concentration, il est probable que les métabolites ne contribuent pratiquement pas à l'effet thérapeutique.

L'alprazolam traverse la barrière placentaire et est sécrété dans le lait maternel.

Élimination

Après une administration unique, la demi-vie d'élimination est comprise entre 12 et 15 heures. Les demi-vies d'élimination des deux métabolites principaux semblent être du même ordre de grandeur que celle de l'alprazolam. Environ 20 % de la dose sont excrétés sous une forme inchangée via les reins.

Pharmacocinétique chez les populations particulières

Patients âgés

La demi-vie d'élimination peut être plus longue chez les patients masculins âgés.

Insuffisance rénale

Les reins représentant la voie d'élimination principale, un allongement de la demi-vie d'élimination peut être attendu chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

Insuffisance hépatique

Dans les cas de dysfonctionnement hépatique, un métabolisme retardé de la substance active et une demi-vie d'élimination plus longue sont à prévoir.

5.3 Données de sécurité préclinique

Après l'administration d'alprazolam pendant 24 mois, une tendance à la survenue plus fréquente et dose-dépendante de cataractes chez les rates et de vascularisations cornéennes chez les rats a été observée. Lors d'une étude de toxicité chronique (12 mois) chez le chien, des convulsions sont survenues à des doses élevées, dont certaines ont été fatales. La pertinence de cette observation chez l'Homme n'est pas clairement établie.

Les études sur la mutagénicité de l'alprazolam ont été négatives. Les études à long terme menées chez le rat et la souris n'ont révélé aucune indication d'un potentiel tumorigène de l'alprazolam.

Aucune anomalie de la fertilité chez le mâle ou la femelle n'a été observée chez les animaux de laboratoire, bien que le passage de l'alprazolam par la barrière placentaire ait été démontré dans les expériences menées chez les animaux. Dans les études réalisées chez le rat et le lapin, des effets embryo-létaux et des malformations du squelette ont été observés après l'administration de doses très élevées. Aucune donnée concernant le développement péri- et post-natal après l'administration d'alprazolam n'est disponible. Il existe cependant des indications de troubles du comportement chez les petits des rongeurs exposés à l'alprazolam.

Les études de l'alprazolam chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Docusate de sodium
Benzoate de sodium (E211)
Stéarate de magnésium (E572)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Oxyde de fer rouge (E172) (comprimés à 0,5 mg uniquement)
Laque carmin d'indigo (E132) (comprimé à 1 mg uniquement)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés sécables à 0,25 mg : 18 mois
Comprimés sécables à 0,5 mg : 2 ans
Comprimés sécables à 1 mg : 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/Alu/PVC//Alu contenant 10, 20, 30, 50, 60 ou 100 comprimés sécables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057
Lettonie
Téléphone : +371 67083205
E-mail : grindeks@grindeks.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alprazolam Grindeks 0,25 mg comprimés :	BE662888
Alprazolam Grindeks 0,5 mg comprimés :	BE662889
Alprazolam Grindeks 1 mg comprimés :	BE662890

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

Date de première autorisation : 10/07/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 07/2024