



**XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée, B/30**  
**XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée, B/30**  
**XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes, FL/20ml**

Alprazolam

Date: 27/06/2016, V0.01

Reference Market: Belgium

Tunisia

**MENTION LEGALE LONGUE**  
**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg comprimés à libération prolongée

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

#### Excipients à effet notoire:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes

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

#### Excipients à effet notoire:

Chaque ml de solution buvable en gouttes contient 128,65 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée

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

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

Solution buvable en gouttes

XANAX 0,75 mg/ml solution incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

XANAX est indiqué pour le traitement symptomatique des affections suivantes :

- anxiété
- trouble panique avec ou sans agoraphobie.

XANAX n'est indiqué que si les symptômes sont sévères, invalidants ou responsables d'une souffrance extrême.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

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

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

### *Population pédiatrique*

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

### TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE L'ANXIETE

#### XANAX Solution buvable en gouttes

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

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

#### XANAX Retard comprimés à libération prolongée

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

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

### TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DU TROUBLE PANIQUE

#### XANAX Solution buvable en gouttes

Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher.

Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. La dose peut être augmentée au maximum de 1 mg tous les trois à quatre jours. Des doses supplémentaires peuvent être ajoutées pour atteindre 3 ou 4 administrations par jour.

#### XANAX Retard comprimés à libération prolongée

Dose initiale habituelle : varie de 0,5 mg à 1 mg avant le coucher

Posologie habituelle : La dose doit être adaptée à la réponse du patient. La dose doit être répartie sur 1 à 2 administrations par jour. La dose peut être augmentée au maximum de 1 mg tous les trois à quatre jours.

Dans les études cliniques, la posologie moyenne a été de  $6 \pm 2$  mg. Dans des cas exceptionnels, une dose maximale de 10 mg/jour s'est avérée nécessaire chez quelques patients.

### TRAITEMENT DES PATIENTS GERIATRIQUES OU AFFAIBLIS

#### XANAX Solution buvable en gouttes

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

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

#### XANAX Retard comprimés à libération prolongée

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

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

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

#### ARRET DU TRAITEMENT

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

La dose doit être réduite de manière progressive. Il est recommandé de réduire la dose journalière de XANAX de 0,5 mg au maximum tous les trois jours. Chez certains patients, il peut même s'avérer nécessaire de diminuer la dose encore plus lentement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Le traitement doit être le plus court possible. 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 8 à 12 semaines, y compris le processus de réduction progressive de la dose.

Dans certains cas, un allongement de la période de traitement peut être nécessaire ; cela ne peut cependant se faire qu'après une réévaluation du patient par un médecin spécialisé.

#### Mode d'administration

##### DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX GOUTTES

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

##### DIRECTIVES POUR L'UTILISATION DE XANAX RETARD COMPRIMES

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

### **4.3 Contre-indications**

XANAX est contre-indiqué en cas de

- myasthénie grave
- hypersensibilité à l'alprazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- insuffisance respiratoire sévère
- syndrome des apnées du sommeil
- insuffisance hépatique sévère
- enfants de moins de 6 ans.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

### *Dépendance*

Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent se produire lors d'utilisation des benzodiazépines, y compris d'alprazolam. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; ce risque est aussi plus élevé chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments. Une pharmacodépendance peut se produire à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteurs de risques individualisés. Il y a un risque augmenté de pharmacodépendance lorsque plusieurs benzodiazépines sont utilisées en combinaison, que ce soit en cas d'indication anxiolytique ou hypnotique. Des cas d'abus ont également été rapportés.

### *Durée du traitement*

Dans de nombreux cas, l'administration de benzodiazépines répond à un besoin occasionnel ou passager. La durée du traitement sera aussi brève que possible (voir Posologie et mode d'administration) en fonction de l'indication, mais ne dépassera pas 8 à 12 semaines pour l'anxiété et la dépression et 8 mois pour le trouble panique, période de réduction posologique comprise. La prolongation du traitement au-delà de ces périodes suppose une réévaluation de la situation.

Il peut être utile, lors de l'initiation du traitement, d'informer le patient que la durée du traitement sera limitée et de lui expliquer précisément de quelle manière la dose sera progressivement réduite. De plus, il est important que le patient soit conscient de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété concernant ces symptômes au cas où ceux-ci surviendraient lors du retrait graduel du médicament. Des données montrent que dans le cas de benzodiazépines de courte durée d'action, un phénomène de sevrage peut devenir manifeste dans l'intervalle posologique, surtout à doses élevées. Quand des benzodiazépines de longue durée d'action sont utilisées, il est important de mettre en garde contre le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action, étant donné que des symptômes de sevrage peuvent survenir.

### *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. Lorsque le traitement est interrompu chez des patients présentant un trouble panique, les symptômes d'une récurrence présentent souvent beaucoup de similitude avec les symptômes de sevrage.

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. Il est suggéré que la dose journalière d'alprazolam ne soit pas diminuée de plus de 0,5 mg tous les trois jours. Certains patients peuvent même avoir besoin de réduire la dose encore plus

progressivement.

#### *Amnésie*

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

#### *Réactions psychiatriques et paradoxales*

Des réactions telles qu'impatience, agitation, irritabilité, agressivité, delirium, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux sont des réactions connues lors d'un traitement par benzodiazépines (voir rubrique 4.8). Si c'est le cas, l'utilisation de l'alprazolam doit être interrompu. Ces réactions risquent davantage de se produire chez les enfants et les sujets âgés.

#### *Tolérance*

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

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

#### *Sujets âgés*

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

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

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

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

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

Chez les patients souffrant de dépression majeure ou d'anxiété associée à une dépression, 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, l'alprazolam 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.

#### **PRECAUTIONS PARTICULIERES CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR TROUBLES PANIQUES**

Les troubles paniques ont été associés à des dépressions majeures primaires ou secondaires chez des patients non traités et à une augmentation du nombre de cas de suicide.

Dès lors, il convient de prendre les mêmes mesures de précaution que lors d'utilisation d'autres psychotropes pour le traitement de patients souffrant de dépression ou chez lesquels on soupçonne qu'il existe des idées suicidaires ou des projets de suicide cachés. Des épisodes d'hypomanie et de manie ont été rapportés en association avec l'utilisation d'alprazolam chez les patients dépressifs.

Lactose : Les comprimés à libération prolongée contiennent du lactose. Les comprimés à libération prolongée ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ethanol : la solution buvable en gouttes contient de l'éthanol (alcool).

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

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

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

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

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

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

La théophylline contrecarre l'effet des benzodiazépines.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

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

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

Les benzodiazépines traversent la barrière fœto-placentaire. Il existe une possibilité de malformations chez les enfants de patientes qui ont utilisé des benzodiazépines pendant leur grossesse. Cela n'a pas été quantifié pour l'alprazolam. Le traitement par benzodiazépines à haute dose durant le deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse a révélé une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal. Lorsque, pour des raisons médicales, le produit est administré pendant la dernière phase de la grossesse ou pendant l'accouchement, il peut se produire une hypothermie, une hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. À doses élevées, une

dépression respiratoire ou des apnées et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Ces signes sont réversibles mais peuvent durer de 1 à 3 semaines, en fonction de la demi-vie du produit. Les enfants dont la mère a pris des benzodiazépines de manière chronique pendant la grossesse, peuvent avoir développé une dépendance physique et il peut dès lors se produire des symptômes de sevrage au cours du développement postnatal. Ils se traduisent par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant quelques jours après la naissance. L'apparition de symptômes de sevrage après la naissance dépend de la demi-vie de la substance.

Les données relatives à la tératogénicité et aux effets sur le développement et le comportement postnatal liés au traitement par benzodiazépines sont contradictoires. Un grand nombre de données basées sur des études de cohortes indiquent que l'exposition aux benzodiazépines durant le premier trimestre de la grossesse n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation majeure. Toutefois, certaines études épidémiologiques cas-témoins préliminaires ont mis en évidence un risque deux fois plus élevé de fentes labio-palatines.

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

#### *Allaitement*

L'alprazolam est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Bien que l'administration de benzodiazépines n'est pas conseillée pendant la lactation, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec alprazolam en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. Voir rubrique 4.4 pour des informations sur l'arrêt du traitement par alprazolam.

#### *Fertilité*

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

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

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

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

Les effets indésirables rapportés dans plus d'un cas isolé sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10.000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

**Tableau des effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$ )	Très rare $< 1/10.000$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
<i>Affections endocriniennes</i>						Hyperprolactinémie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Diminution de l'appétit				
<i>Affections psychiatriques</i>	Dépression	Etat confusionnel, désorientation, diminution de la libido, anxiété, insomnie, nervosité, augmentation de la libido	Manie* (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), hallucinations*, colère*, agitation*			Hypomanie*, agressivité*, hostilité*, pensées anormales*, hyperactivité psychomotrice*
<i>Affections du système nerveux</i>	Sédation, somnolence, ataxie, troubles de la mémoire, dysarthrie, vertiges, maux de tête	Troubles de l'équilibre, anomalies de coordination, troubles de l'attention, hypersomnie, léthargie,	Amnésie			Déséquilibre du système nerveux autonome*, dystonie*

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Rare (≥1/10.000 à <1/1000)	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
		tremblements				
<i>Affections oculaires</i>		Vision trouble				
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Constipation, sécheresse de la bouche	Nausées				Troubles gastro-intestinaux*
<i>Affections hépatobiliaires</i>						Hépatite*, anomalie de la fonction hépatique*, jaunisse*
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Dermatite*				Oedème de Quincke*, réaction de photosensibilité*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Faiblesse musculaire			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Incontinence*			Rétention urinaire*
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>		Troubles sexuels*	Irrégularité des menstruations*			
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue, irritabilité					Oedème périphérique
<i>Investigations</i>		Diminution du poids, augmentation du poids				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, comme c'est habituellement le cas pour les troubles paniques, on a observé les effets indésirables suivants plus souvent qu'avec un placebo : sédation, somnolence, fatigue, ataxie, troubles de la coordination, troubles de la parole. Les effets indésirables suivants ont été moins souvent observés : modifications de l'humeur, symptômes gastro-intestinaux, dermatite, troubles de la mémoire, dysfonction sexuelle, troubles cognitifs et confusion.

**AUTRES EFFETS DUS A L'UTILISATION DE BENZODIAZEPINES**

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

- dépendance psychique et physique.

- symptômes de sevrage :

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

Des phénomènes de rebond tels qu'insomnie et anxiété peuvent se produire à l'arrêt du traitement. Des modifications de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'agitation peuvent également y être associés. On a fait état d'une consommation abusive de benzodiazépines.

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

réduire la dose journalière des comprimés de XANAX plus vite que 0,5 mg tous les trois jours. Chez certains patients, une réduction de la dose encore plus lente est indiquée (voir également rubrique 4.2).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

## **4.9 Surdosage**

Les symptômes de surdosage qui se produisent avec XANAX se manifestent généralement par des degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes incluent une somnolence, une confusion mentale et une léthargie. Dans les cas plus graves, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès.

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

Le traitement doit être adapté en conséquence et consiste principalement en l'induction de vomissements (dans l'heure) si le patient est conscient ou le lavage gastrique avec protection des voies respiratoires si le patient est inconscient. Si la vidange de l'estomac n'est d'aucun avantage, du charbon activé doit être donné pour réduire l'absorption. Ensuite, on peut administrer un laxatif osmotique. Une attention particulière doit être donnée au soutien des fonctions respiratoires et cardiovasculaires en soins intensifs. En cas de coma, le traitement est principalement symptomatique, en veillant à éviter des complications telles qu'un étouffement consécutif à une ptose de la langue ou à une aspiration du contenu gastrique. L'administration intraveineuse de liquide est nécessaire pour prévenir une déshydratation. Lors de combinaison à d'autres sédatifs, il est primordial de soutenir les fonctions vitales. Il est bien connu que l'effet peut persister longtemps après la prise d'une dose très élevée. Une diurèse forcée ou une hémodialyse ont peu d'utilité.

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

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : dérivés des benzodiazépines. Code ATC : N05B A12. XANAX contient une triazolobenzodiazépine. Toutes les benzodiazépines présentent des propriétés qualitatives similaires : anxiolyse, hypno-sédation, myorelaxation, effet

anticonvulsivant. Il existe néanmoins des différences pharmacocinétiques quantitatives qui ont conduit à divers domaines d'application.

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### XANAX Retard comprimés à libération prolongée

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

### XANAX gouttes

La pharmacocinétique des gouttes est comparable à celle des comprimés.

### ALPRAZOLAM

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

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

Le dérivé benzophénonique est pratiquement inactif.

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

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Mutagenèse, cancérogenèse, fertilité et effets oculaires

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

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

L'alprazolam n'a pas affecté la fertilité chez les rats jusqu'à la dose testée la plus élevée

de 5 mg/kg (dose équivalente chez l'homme de 0,8 mg/kg), environ 5 fois l'exposition quotidienne maximale recommandée chez l'homme.

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg comprimés à libération prolongée

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

#### XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes

Les excipients sont : éthanol 96 %, propylèneglycol, saccharinate de sodium, arôme synthétique de pamplemousse et eau.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

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

XANAX Retard comprimés à libération prolongée : 24 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

A conserver à température ambiante (15-25 °C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

XANAX Retard comprimés à libération prolongée :

- comprimés à 0,5 mg : plaquettes prédécoupées de 30 (emballage unitaire)
- comprimés à 1,0 mg : plaquettes prédécoupées de 30 (emballage unitaire)

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

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE**

Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE**

XANAX Retard 0,5 mg comprimés à libération prolongée: **8013044**

XANAX Retard 1 mg comprimés à libération prolongée: **8013041**

XANAX 0,75 mg/ml solution buvable en gouttes: **8013043**

## **9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULIRE DE L'AMM :**

05/2016