

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XANAX 0,50 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alprazolam.....0,50 mg

Pour un comprimé sécable

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte

Posologie

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 4 mg/jour ne sera pas dépassée.

En général, chez l'adulte, le traitement sera débuté à la posologie de 0,75 mg à 1 mg par jour, réparti en 3 prises de la manière suivante :

0,25 mg le matin et à midi, et 0,25 à 0,50 mg le soir.

La posologie sera ensuite adaptée individuellement en fonction de la réponse thérapeutique.

La posologie moyenne se situe entre 1 et 2 mg par jour.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple. Le dosage 0.25mg est plus particulièrement adapté dans ces cas.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'alprazolam n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans. Son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du delirium tremens, et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- myasthénie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

DEPENDANCE :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

En cas de dépendance physique, un arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent être les suivants : insomnie, céphalées, myalgie, anxiété importante, tension nerveuse, impatiences, confusion, irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et fourmillements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations, crises épileptiques.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, risque d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Les risques de phénomène de sevrage étant plus grands lorsque l'arrêt du traitement est brutal, il est recommandé de réduire graduellement la dose quotidienne (voir rubrique 4.4 « précautions d'emploi, Durée et modalités d'arrêt progressif du traitement »).

Des cas d'abus ont également été rapportés.

REBOND D'ANXIETE:

Ce syndrome transitoire, dont les symptômes avaient initialement motivé le traitement par les benzodiazépines, peut se manifester de façon exacerbée à l'arrêt du traitement.

Ce syndrome peut être accompagné d'autres réactions y compris changements d'humeur, anxiété et troubles du sommeil et impatiences.

Le risque du phénomène de rebond étant plus grand lorsque l'arrêt du médicament est brutal, il est recommandé de réduire graduellement la dose quotidienne (voir rubrique 4.4 « précautions d'emploi, Durée et modalités d'arrêt progressif du traitement »).

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES :

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

REACTIONS PSYCHIATRIQUES ET PARADOXALES:

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, colères, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ; agressivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité ;
- impatience.
- Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Ces troubles du comportement peuvent survenir davantage chez les enfants et les patients âgés.

RISQUE D'ACCUMULATION :

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

SUJET AGE :

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.

Il est recommandé d'utiliser la plus faible dose efficace chez le sujet âgé et/ou chez le sujet affaibli afin d'éviter la survenue d'une ataxie ou d'une sédation trop importante (voir rubrique 4.2).

Précautions d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression car ils entraînent ou majorent le risque suicidaire. Ainsi, l'alprazolam doit être utilisé avec précaution et sa prescription doit être encadrée chez les patients présentant des signes et symptômes de trouble dépressif ou des tendances suicidaires. *DUREE ET MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT* (voir rubrique 4.2) :

Le traitement doit être aussi bref que possible.

En début de traitement, il peut être utile d'informer le patient que la durée de traitement sera limitée.

Les modalités d'arrêt progressif du traitement doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

En cas d'utilisation prolongée de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important de mettre en garde contre le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action, des symptômes de sevrage pouvant survenir.

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL, INSUFFISANT HEPATIQUE :

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée.

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.2).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE :

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'alprazolam n'ont pas été étudiées chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans. Son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

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

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; des neuroleptiques ; des barbituriques ; des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate) ; des hypnotiques ; des antidépresseurs sédatifs ; des antihistaminiques H1 sédatifs ; des antihypertenseurs centraux ; du baclofène et du thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Morphiniques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Possible augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^o trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^o et/ou 3^o trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de l'alprazolam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de l'alprazolam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par l'alprazolam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'alprazolam est excrété dans le lait maternel à faible concentration, Toutefois, l'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

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

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence, d'amnésie ou d'altération de la concentration ou des fonctions musculaires.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables associés au traitement par l'alprazolam chez les patients participant aux études cliniques contrôlées et ceux survenus après la commercialisation sont les suivants :

Les effets indésirables sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Système Organe	Classe	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)
Affections endocriniennes							Hyperprolactinémie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit				
Affections psychiatriques	Dépression		Etat confusionnel, modification de la libido, anxiété, insomnie, nervosité	Hallucination*, colère*, agitation*			Agression*, comportement hostile*, pensée anormale*
Affections du système nerveux	Sédation, somnolence, ataxie, perte de mémoire, dysarthrie, sensations vertigineuses, céphalées		Trouble de l'équilibre, trouble de la coordination, troubles de la concentration, tremblement	Amnésie antérograde			Déséquilibre du système nerveux autonome*, dystonie*, manifestations végétatives
Affections oculaires			Vision trouble				
Affections gastro-intestinales	Constipation		Nausée	Vomissements			Troubles gastro-intestinaux*
Affections hépatobiliaires							Hépatite*, fonction hépatique anormale*, ictère*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermatite*				Oedème de Quincke*, réaction de photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Faiblesse musculaire			
Affections du rein et des voies urinaires				Incontinence*			Rétention urinaire*
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction sexuelle*	Irrégularité menstruelle*			

Système Organe	Classe	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)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, irritabilité					Œdème périphérique*
Investigations			Perte de poids, prise de poids				Augmentation de la pression intraoculaire*

*Effet indésirable identifié après la commercialisation.

L'utilisation, même à doses thérapeutiques, peut favoriser la survenue d'une dépendance physique avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement. Une dépendance psychique peut survenir.

Des cas d'abus avec les benzodiazépines ont été rapportés (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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

Il est important de garder à l'esprit qu'une polymédication peut être responsable d'un surdosage.

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par une somnolence, des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANXIOLYTIQUES, code ATC : N05BA12

(N : système nerveux central)

L'alprazolam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédatif,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ₁ et BZ₂ et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption de l'alprazolam est rapide : le T_{max} est compris entre 0,5 et 2 heures.

La biodisponibilité est de l'ordre de 90 %.

Distribution

Le volume de distribution varie de 0,5 à 1 l/kg.

La liaison aux protéines est proche de 70 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'alprazolam est comprise entre 10 et 20 heures.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 3 jours environ. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Biotransformation et élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable d'alprazolam inchangé retrouvé au niveau urinaire. Le métabolite principal de l'alprazolam est l'hydroxy-alprazolam, à demi-vie équivalente mais avec une activité deux fois moindre que la molécule-mère. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Populations à risque

Sujet âgé :

Diminution du métabolisme hépatique et de la clairance totale ; augmentation des concentrations à l'équilibre et des demi-vies (voir rubrique 4.2).

Insuffisant rénal :

Augmentation de la fraction libre de l'alprazolam et donc de son volume de distribution (voir rubrique 4.2).

Insuffisant hépatique :

Diminution de la clairance totale ; augmentation de la demi-vie (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

L'alprazolam n'était pas mutagène dans le test d'Ames et n'a pas produit d'aberrations chromosomiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Les études de cancérogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel cancérogène après administration orale d'alprazolam pendant 2 ans chez la souris et le rat jusqu'aux doses maximales respectives de 10 mg/kg/jour et 30 mg/kg/jour (soit respectivement 5 et 28 fois la dose journalière maximale recommandée de 10 mg/jour). Dans les deux espèces, une diminution dose-dépendante de la survie des animaux était rapportée. Chez le rat, une tendance à l'augmentation dose-dépendante de l'incidence des cataractes (femelles) et de l'hypervascularisation de la cornée (mâles) était observée ; ces lésions ne sont apparues qu'après 11 mois de traitement.

Une posologie de 5 mg/kg/jour d'alprazolam, (soit 5 fois la dose journalière maximale recommandée), n'a pas affecté la fertilité chez les rats. Chez le rat et le lapin, la mortalité embryo-fœtale et/ou la fréquence des anomalies squelettiques étaient augmentés à partir de respectivement 10 mg/kg/jour et 2 mg/kg/jour (soit respectivement 9 et 4 fois la dose journalière maximale recommandée).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, mélange de docusate de sodium (85%) et de benzoate de sodium (15%), amidon de maïs, stéarate de magnésium et laque aluminique d'érythrosine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 et 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 326 445 5 1 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 34009 554 220 8 2 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription limitée à 12 semaines.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XANAX 0,50 mg, comprimé sécable

alprazolam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Alprazolam.....0,50 mg

Pour un comprimé sécable

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé sécable.

Boîte de 30 ou 100 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

PFIZER HOLDING France
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant

PFIZER PFE FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription limitée à 12 semaines.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XANAX 0,50 mg, comprimé sécable

Alprazolam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PFIZER HOLDING FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

XANAX 0,50 mg, comprimé sécable

Alprazolam

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que XANAX 0,50 mg, comprimé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre XANAX 0,50 mg, comprimé sécable?
3. Comment utiliser XANAX 0,50 mg, comprimé sécable?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver XANAX 0,50 mg, comprimé sécable?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE XANAX 0,50 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique : ANXIOLYTIQUE - code ATC : N05BA12

Ce médicament appartient à la classe des benzodiazépines.

Ce médicament est préconisé dans le traitement de l'anxiété lorsque celle-ci s'accompagne de troubles gênants, ou en prévention et/ou traitement des manifestations liées à un sevrage alcoolique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE XANAX 0,50 mg, comprimé sécable?

Ne prenez jamais XANAX 0,50 mg, comprimé sécable:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'alprazolam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une insuffisance respiratoire grave,
- si vous avez un syndrome d'apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil),
- si vous avez une insuffisance hépatique grave,
- si vous avez une myasthénie (maladie caractérisée par une tendance excessive à la fatigue musculaire).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre XANAX.

Ce traitement médicamenteux ne peut à lui seul résoudre les difficultés liées à une anxiété. Il convient de demander conseil à votre médecin. Il vous indiquera les conduites pouvant aider à la lutte contre l'anxiété.

Mises en garde

Si une perte d'efficacité survient lors de l'utilisation répétée du médicament, n'augmentez pas la dose.

Risque de **DEPENDANCE** : ce traitement peut entraîner, surtout en cas d'utilisation prolongée, un état de dépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

La dépendance peut survenir même en l'absence de ces facteurs favorisants.

Pour plus d'information, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Arrêter **BRUTALEMENT** ce traitement peut provoquer l'apparition d'un phénomène de **SEVRAGE**. Celui-ci se caractérise par l'apparition, en quelques heures ou en quelques jours, de signes tels que anxiété importante, insomnie, douleurs musculaires, mais on peut observer également une agitation, une irritabilité, une tension nerveuse, des maux de tête, un engourdissement ou des picotements des extrémités, une sensibilité anormale au bruit, à la lumière ou aux contacts physiques, etc...

Les modalités de l'arrêt du traitement doivent être définies avec votre médecin.

La diminution très **PROGRESSIVE** des doses et l'espacement des prises représentent la meilleure prévention de ce phénomène de sevrage. Cette période sera d'autant plus longue que le traitement aura été prolongé.

Malgré la décroissance progressive des doses, un phénomène de **REBOND** sans gravité peut se produire, à l'arrêt du traitement, avec réapparition **TRANSITOIRE** des symptômes (anxiété) qui avaient justifié la mise en route du traitement.

Des troubles de mémoire ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise du médicament.

Chez certains sujets, particulièrement chez les enfants et les patients âgés, ce médicament peut provoquer des réactions contraires à l'effet recherché : insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, euphorie ou irritabilité, tension, modifications de la conscience, voire des comportements potentiellement dangereux (agressivité envers soi-même ou son entourage, ainsi que des troubles du comportement et des actes automatiques).

La dose administrée devra faire l'objet d'un suivi chez le sujet âgé et le patient affaibli afin d'éviter les risques associés à la coordination des mouvements ou de surdosage.

Si une ou plusieurs de ces réactions surviennent, contactez le plus rapidement possible votre médecin.

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

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Précautions d'emploi

La prise de ce médicament nécessite un suivi médical renforcé notamment en cas d'insuffisance rénale, de maladie chronique du foie, d'alcoolisme et d'insuffisance respiratoire.

Son utilisation est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans.

Ce médicament ne traite pas la dépression. Chez le sujet présentant une dépression, il ne doit pas être utilisé seul car il laisserait la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Enfants et adolescents

Son utilisation est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et XANAX 0,50 mg, comprimé sécable

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ce médicament **DOIT ETRE EVITE** en association avec l'alcool et l'oxybate de sodium.

XANAX 0,50 mg, comprimé sécable avec des aliments, boissons et de l'alcool

La prise d'alcool est formellement déconseillée pendant la durée du traitement.

Grossesse, allaitement et fertilité

Ce médicament est déconseillé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte ou que vous souhaitez l'être, consultez votre médecin afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

Si vous prenez XANAX au cours du 1er trimestre de la grossesse : de nombreuses données n'ont pas montré d'effet malformatif des benzodiazépines. Cependant, certaines études ont décrit un risque potentiellement augmenté de survenue de fente labio-palatine chez le nouveau-né par rapport au risque présent dans la population générale. Une fente labio-palatine (parfois nommée « bec de lièvre ») est une malformation congénitale causée par une fusion incomplète du palais et de la lèvre supérieure. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

Si vous prenez XANAX au 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal peuvent survenir.

Si vous prenez XANAX en fin de grossesse, informez en l'équipe médicale, une surveillance du nouveau-né pourrait être effectuée : une faiblesse musculaire (hypotonie axiale), des difficultés d'alimentation (troubles de la succion entraînant une faible prise de poids), une hyperexcitabilité, une agitation ou des tremblements peuvent survenir chez le nouveau-né, ces troubles étant réversibles. A fortes doses, une insuffisance respiratoire ou des apnées, une baisse de la température centrale du corps (hypothermie) pourraient également survenir chez le nouveau-né.

Si votre bébé présente un ou plusieurs de ces symptômes à la naissance ou à distance de la naissance, contactez votre médecin et/ou votre sage-femme.

Ce médicament passe dans le lait maternel : en conséquence, l'allaitement est déconseillé.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'attention est attirée sur la somnolence, l'amnésie, l'atteinte des fonctions musculaires, la baisse de la concentration et de la vigilance attachées à l'emploi de ce médicament.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs ou hypnotiques, et bien entendu avec l'alcool, est déconseillée en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

XANAX 0,50 mg, comprimé sécable contient du lactose monohydraté

3. COMMENT PRENDRE XANAX 0,50 mg, comprimé sécable?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Réservé à l'adulte.

La posologie est strictement individuelle et il n'est pas possible de définir une dose usuelle.

Dans tous les cas, conformez-vous à la prescription de votre médecin traitant.

Mode et/ou voie d'administration

Voie orale.

Avalez ce médicament avec un verre d'eau.

Durée de traitement

La durée du traitement doit être aussi brève que possible et ne devrait pas dépasser 8 à 12 semaines (voir avertissements et précautions).

Si vous avez pris plus de XANAX 0,50 mg, comprimé sécable que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre XANAX 0,50 mg, comprimé sécable :

Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre XANAX 0,50 mg, comprimé sécable :

Phénomènes de sevrage et de rebond (voir Mises en garde)

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- dépression
- sédation
- somnolence
- difficulté à coordonner certains mouvements
- troubles de la mémoire
- difficulté pour parler
- étourdissements
- mal de tête
- constipation
- fatigue
- irritabilité

Fréquents (peuvent affecter 1 à 10 personnes sur 100)

- diminution de l'appétit
- confusion
- baisse ou augmentation de la libido
- anxiété
- insomnie
- nervosité
- troubles de l'équilibre
- difficulté à coordonner certains mouvements
- trouble de l'attention
- sommeil excessif
- tremblement
- vision trouble
- nausée
- inflammation de la peau (dermatite)
- dysfonction sexuelle
- prise ou perte de poids

Peu fréquents (peuvent affecter 1 à 10 personnes sur 1000)

- hallucination
- colère
- agitation
- perte de la mémoire
- faiblesse musculaire
- incontinence urinaire
- cycles menstruels (règles) irréguliers
- vomissements
- excitation

Fréquence indéterminée

- excès de prolactine (hormone provoquant la lactation)
- agressivité
- comportement hostile
- pensée anormale
- contractions musculaires involontaires (dystonie)
- trouble gastro-intestinal
- hépatite
- anomalies des paramètres hépatiques (modifications de certains examens biologiques en relation avec une atteinte du foie)
- ictère (jaunisse)
- réactions allergiques sévères (œdème de Quincke)
- photosensibilisation (réaction cutanée lors d'une exposition au soleil ou aux UV)
- rétention urinaire
- œdème périphérique
- augmentation de la pression dans l'œil.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER XANAX 0,50 mg, comprimé sécable?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient XANAX 0,50 mg, comprimé sécable

- La substance active est :

Alprazolam.....0,50 mg

Pour un comprimé sécable

- Les autres composants sont :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, mélange de docusate de sodium (85%) et de benzoate de sodium (15%), amidon de maïs, stéarate de magnésium, laque aluminique d'érythrosine.

Qu'est-ce que XANAX 0,50 mg, comprimé sécable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé sécable, boîte de 30 comprimés ou 100 comprimés (modèle hospitalier).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

PFIZER HOLDING France

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

PFIZER PFE FRANCE

23-25, AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant

PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV

RIJKSWEG 12
2870 PUURS
BELGIQUE

Ou

VALDEPHARM

PARC INDUSTRIEL D'INCARVILLE
27100 VAL DE REUIL

Ou

PFIZER ITALIA SRL

LOCALITA MARINO DEL TRONTO
63100 ASCOLI PICENO (AP)
ITALIE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).