

MONOGRAPHIE DE PRODUIT



MYLAN-TRIAZOLAM

triazolam USP

Comprimés de 0,125 mg et 0,250 mg

USP

Hypnotique

Mylan Pharmaceuticals ULC

85, chemin Advance

Etobicoke, Ontario

M8Z 286

Date de révision : Le 12 février 2010

N° de contrôle : 134343

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

MYLAN-TRIAZOLAM

(triazolam)

Comprimés de 125 mg et 0,250 mg USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Hypnotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-TRIAZOLAM (triazolam) est une benzodiazépine hypnotique avec une très courte demi-vie d'élimination (environ 3 heures).

Dans des études en laboratoire sur le sommeil d'une durée de un à 21 jours, le triazolam a significativement réduit la latence d'endormissement, augmenté la durée du sommeil et réduit le nombre de réveils nocturnes. Cependant, après deux semaines consécutives d'administration à tous les soirs, l'effet du médicament sur le temps de réveil total était réduit, et les valeurs enregistrées dans le dernier tiers de la nuit se rapprochaient des valeurs initiales. Le premier et/ou le deuxième soir après l'interruption du médicament (premier ou deuxième soir post-médicament), le temps de sommeil total, et le pourcentage de temps passé à dormir était souvent significativement réduit, et la latence d'endormissement significativement accrue par rapport aux soirs en début du traitement (pré-médicament). On appelle cet effet « **rebond** » **du sommeil paradoxal**.

La durée de l'effet hypnotique et le profil des effets indésirables peuvent être influencés par les demi-vies alpha (distribution) et beta (élimination) du médicament administré et de tout métabolite actif formé. Lorsque les demi-vies sont longues, le médicament ou ses métabolites peuvent s'accumuler entre les périodes d'administration quotidiennes et être associés à certaines déficiences cognitives et motrices pendant les heures de réveil. Si les demi-vies sont courtes, le

médicament et ses métabolites seront éliminés avant l'ingestion de la prochaine dose et les effets différés liés à la sédation ou à la dépression du SNC devraient être minimes, sinon inexistants. Cependant, si l'administration quotidienne des benzodiazépines hypnotiques se prolonge, le patient peut développer une tolérance ou accoutumance pharmacodynamique à certains de leurs effets. Si la demi-vie du médicament est très courte, il est possible qu'une déficience relative (c.-à-d., par rapport au site récepteur) puisse survenir à un moment donné pendant l'intervalle entre chaque administration quotidienne. Cette série d'événements peut expliquer le signalement de deux observations cliniques qui se manifestent après plusieurs semaines d'utilisation à tous les soirs de benzodiazépines hypnotiques à élimination rapide : (1) augmentation du réveil pendant le troisième tiers de la nuit et (2) apparence d'une anxiété accrue le jour (voir MISES EN GARDE).

Lorsque la sédation et la performance psychomotrice ont été comparées chez des sujets en santé jeunes et âgés, en réponse à des doses de triazolam de 0,125 et 0,25 mg, le degré de sédation était plus important et la déficience psychomotrice plus prononcée chez les personnes âgées. La différence attribuable à l'âge était étroitement associée aux concentrations plasmatiques mesurées, qui se sont révélées plus élevées chez les sujets âgés.

Les patients atteints d'une maladie hépatique grave ont également démontré une déficience psychomotrice plus marquée que les témoins ou les patients avec une légère dysfonction du foie.

Pharmacocinétique

Le triazolam est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 2 heures suivant l'administration orale. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) augmentent proportionnellement à la dose, tandis que le temps pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}), la demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$), et la clairance sont indépendants de la dose. La demi-vie du triazolam est courte; on signale qu'elle varie entre 1,5 et 5,5 heures.

Le triazolam est métabolisé via l'oxydation microsomale hépatique. Les métabolites hydroxylés, qui sont inactifs, sont excrétés principalement dans l'urine sous forme de glucuronoconjugués.

Les deux principaux métabolites comptent pour environ 80 % de l'excrétion urinaire.

L'administration répétée du triazolam pendant 7 jours n'entraîne pas d'accumulation et n'altère pas le taux d'élimination.

Pharmacocinétique chez les personnes âgées : Les paramètres cinétiques du triazolam sont significativement influencés par l'âge (voir le Tableau). Après l'administration de doses orales uniques de 0,125 mg et de 0,25 mg de triazolam, les concentrations plasmatiques maximales et l'aire sous la courbe étaient significativement plus élevées et la clairance significativement plus faible chez les sujets âgés (âge moyen : 69 ans) que chez les plus jeunes (âge moyen : 30 ans). L'âge, cependant, n'a pas influencé le temps nécessaire à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales et les différences sur le plan des demi-vies d'élimination étaient minimes.

TABLEAU

Moyenne (\pm écart type) des paramètres pharmacocinétiques après l'administration de doses orales uniques de triazolam chez des volontaires jeunes et âgés				
	Triazolam 0.125 mg		Triazolam 0.25 mg	
	Jeunes (n=26)	Âgés (n=21)	Jeunes (n=26)	Âgés (n=21)
C_{max} (ng/ml)	1.08 \pm 0.08	1.67 \pm 0.16*	2.02 \pm 0.15	3.06 \pm 0.22*
T_{max} (hr)	0.88 \pm 0.08	0.95 \pm 0.11	0.96 \pm 0.10	0.88 \pm 0.07
AUC (ng/ml.hr)	3.85 \pm 0.45	6.24 \pm 0.82*	7.01 \pm 0.68	12.03 \pm 1.11*
$T_{1/2\beta}$ (hr)	2.94 \pm 0.4	3.03 \pm 0.25	2.43 \pm 0.16	3.00 \pm 0.24*
Clearance (ml/min/kg)	11.4 \pm 2.2	6.8 \pm 0.9*	10.5 \pm 1.0	5.8 \pm 0.4*

* p<0.05

Pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux : Après l'administration orale de 0,5 mg de triazolam, les concentrations plasmatiques de triazolam étaient plus faibles chez onze patients atteints d'insuffisance rénale et traités par dialyse (4,04 \pm 1,83 ng/ml) que chez des patients dont

la fonction rénale est normale ($6,54 \pm 1,70$ ng/ml). En ce qui concerne les autres paramètres pharmacocinétiques, il n'y avait pas de différences significatives entre les insuffisants rénaux et les patients avec fonction rénale normale.

Pharmacocinétique chez les insuffisants hépatiques : Après l'administration orale de 0,25 mg de triazolam, la clairance du triazolam était réduite chez huit sujets atteints d'une cirrhose confirmée par biopsie ($4,99 \pm 3,14$ ml/min/kg) par rapport à sept sujets normaux ($6,69 \pm 2,52$ ml/min/kg). On n'a constaté aucune différence de concentrations plasmatiques maximales et de temps nécessaires à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales entre les groupes. Il y avait corrélation entre la réduction de la clairance du triazolam et la gravité de la dysfonction hépatique chez les sujets atteints de cirrhose.

Les résultats d'une étude croisée et randomisée, menée pour comparer la biodisponibilité des comprimés MYLAN-TRIAZOLAM de 0,25 mg aux comprimés de triazolam HALCION(R) de 0,25 mg, le médicament de référence, sont résumés dans le tableau suivant.

Paramètre	Moyenne géométrique		Rapport des moyennes (%)
	Moyenne arithmétique (C.V.)		
	À l'étude	Référence	
	TRIAZOLAM	HALCION ^(R)	
ASC _T	21,1	19,8	107
(ng.h/mL)	22,7 (42)	22,1 (51)	
ASC ₁	22,5	21,1	107
(ng.h/mL)	24,6 (47)	24,1 (57)	
	4,9	4,6	107
(ng/mL)	5,1 (28)	4,8 (29)	
T _{max}	0,94 (0,36)	1,20 (0,46)	---
(h)			
T _{1/2} (h)	2,72 (0,76)	2,69 (0,79)	---

Pour les paramètres T_{max} et T_{1/2}, les valeurs sont les moyennes arithmétiques (écart type).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-TRIAZOLAM (triazolam) est indiqué pour soulager les symptômes d'insomnie passagère et de courte durée chez les patients qui ont de la difficulté à s'endormir. Le triazolam n'est pas recommandé pour les réveils matinaux.

Le traitement par le triazolam ne devrait généralement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. L'administration pendant plus de 2-3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient.

L'utilisation d'hypnotiques devrait être réservée pour les cas d'insomnie ou les troubles du sommeil qui entraînent une déficience des fonctions pendant la journée.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-TRIAZOLAM (triazolam) est contre-indiqué chez les patients avec une hypersensibilité connue à ce médicament ou à d'autres benzodiazépines.

Le triazolam est contre-indiqué chez les patients qui ont, par le passé, manifesté des réactions paradoxales à l'alcool et/ou aux sédatifs et chez les sujets avec des antécédents d'abus de substances ou d'alcool.

Le triazolam est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Les benzodiazépines peuvent être nocives pour le fœtus lorsqu'administrées pendant la grossesse. Plusieurs études ont suggéré qu'un risque accru de malformations congénitales est associé à l'utilisation de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse. Pendant les dernières semaines de la grossesse, l'ingestion de doses thérapeutiques d'une benzodiazépine hypnotique a entraîné une dépression du SNC néonatal en raison d'une distribution trans-placentaire. Si le triazolam est prescrit aux femmes en âge de procréer, la patiente doit être prévenue du risque potentiel au fœtus et on devrait lui conseiller de consulter son médecin concernant l'interruption du médicament si elle prévoit devenir enceinte.

Le triazolam est contre-indiqué chez les patients souffrant de myasthénie gravis ou avec des antécédents de glaucome à angle fermé non corrigé.

MISES EN GARDE

Généralités : Un trouble du sommeil peut être la présentation d'une manifestation d'un trouble physique et/ou psychiatrique. Par conséquent, la décision d'initier un traitement pour traiter les symptômes d'insomnie ne devrait être prise qu'après une évaluation minutieuse du patient.

L'absence de résolution de l'insomnie à la suite de 7-10 jours de traitement peut indiquer la présence d'une affection médicale et/ou psychiatrique primaire.

L'aggravation de l'insomnie ou l'émergence de nouvelles anomalies de la pensée ou du comportement peuvent être la conséquence d'un trouble psychiatrique ou physique non reconnu. Ces dernières manifestations ont également été signalées en association avec l'utilisation du triazolam.

Trouble de la mémoire

Une amnésie rétrograde de gravité variable a été signalée après l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines, y compris le triazolam. L'amnésie rétrograde est un phénomène lié à la dose et les sujets âgés peuvent être particulièrement à risque. Les données provenant de différentes sources portent à penser que l'amnésie rétrograde et une perte de mémoire du lendemain peuvent se manifester plus fréquemment avec le triazolam qu'avec les autres benzodiazépines.

Des cas d'amnésie globale transitoire et « d'amnésie du voyageur » ont également été signalés en association avec le triazolam, cette dernière s'étant manifestée chez des individus qui prenaient le médicament pour pouvoir dormir en voyageant. L'amnésie globale transitoire et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne constituent pas nécessairement un phénomène proportionnel à la dose. Les patients doivent être mis en garde contre la prise du triazolam dans des circonstances où il est impossible de profiter d'une bonne nuit de sommeil et de la clairance du médicament de l'organisme avant qu'ils ne doivent reprendre leurs activités normales (par ex., un vol de nuit de moins de 7-8 heures).

Des pensées anormales et des changements de comportement psychotique ont été signalés lors de l'utilisation des benzodiazépines hypnotiques, y compris le triazolam. Certains des changements peuvent être caractérisés par une inhibition réduite, ex., agressivité ou extroversion qui semble excessive, semblable à celle observée avec l'alcool et les autres déprimeurs du SNC (ex. sédatifs/hypnotiques). Une prudence particulière est de mise chez les patients avec des antécédents de comportement violent. Parmi les changements comportementaux psychotiques signalés, on compte le comportement bizarre, les hallucinations, et la dépersonnalisation. Des comportements anormaux associés au triazolam ont été signalés, le plus souvent avec une utilisation chronique ou de fortes doses.

On peut rarement déterminer avec certitude si une instance particulière parmi les comportements anormaux énumérés ci-haut est attribuable au médicament, d'origine spontanée, ou si elle

découle d'un trouble psychiatrique ou physique sous-jacent. Néanmoins, l'émergence de tout nouveau signe ou symptôme comportemental inquiétant exige une évaluation minutieuse immédiate.

Confusion : Les benzodiazépines affectent l'efficacité mentale, ex., concentration, attention et vigilance. Le risque de confusion est plus élevé chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'insuffisance cérébrale.

Anxiété, agitation : Une augmentation de l'anxiété le jour (anxiété rebond entre les doses) et/ou de l'agitation a été observée pendant le traitement par le triazolam. Ceci pourrait être une manifestation de sevrage entre les doses, en raison de la très courte demi-vie d'élimination du médicament.

Dépression : On doit faire preuve de prudence si on prescrit du triazolam à des patients manifestant des signes ou symptômes de dépression qui pourraient être intensifiés par les médicaments hypnotiques. Les tendances suicidaires, p. ex., surdose intentionnelle, sont plus fréquentes chez ces patients, or la plus petite quantité de médicament possible doit être à leur disposition en tout temps.

Comportements complexes reliés au sommeil : Les comportements complexes reliés au sommeil comme « conduire en dormant » (c.-à-d., conduire alors qu'on n'est pas complètement éveillé suite à l'ingestion d'un sédatif hypnotique, et être amnésique quant à l'événement) ont été signalés chez des patients ayant pris du triazolam. D'autres comportements potentiellement dangereux ont été signalés chez des patients qui sont sortis du lit après avoir pris un sédatif hypnotique sans être complètement éveillés, comme préparer et manger des aliments, faire des appels téléphoniques, quitter la maison etc. Comme pour la « conduite en dormant », les patients ne se rappellent généralement pas de ces événements. L'utilisation d'alcool et d'autres dépresseurs du SNC avec le triazolam semble accroître le risque de tels comportements, tout comme l'utilisation de triazolam à des doses supérieures à la dose maximale recommandée. On ne doit pas mélanger MYLAN-TRIAZOLAM et alcool. On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante

d'autres dépresseurs du SNC. Compte tenu le risque pour le patient et pour la communauté, on doit sérieusement envisager l'arrêt de MYLAN-TRIAZOLAM pour les patients qui signalent de tels comportements complexes reliés au sommeil.

Graves réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes : De rares cas d'œdème de Quincke impliquant la langue, la glotte, ou le larynx ont été signalés chez certains patients après la prise de la première dose ou de doses subséquentes de sédatifs hypnotiques, y compris le triazolam. Certains patients ont eu des symptômes additionnels, tels que dyspnée, gorge serrée, nausée ou vomissements suggérant l'anaphylaxie. Certains patients ont dû avoir recours à des soins médicaux à l'urgence. Si l'œdème de Quincke implique la gorge, la glotte ou le larynx, une obstruction des voies respiratoires peut se présenter, ce qui pourrait être fatal. Les patients qui développent un œdème de Quincke après le traitement par MYLAN-TRIAZOLAM ne devrait pas reprendre le traitement avec ce médicament.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses : TRIAZOLAM produit des effets dépresseurs du SNC additifs lorsque co-administré avec de l'alcool, des antihistaminiques, des anticonvulsivants, ou des psychotropes, qui peuvent, eux aussi, produire une dépression du SNC.

Des interactions pharmacocinétiques peuvent survenir lorsque le triazolam est administré avec des médicaments qui interfèrent avec son métabolisme. Des exemples incluent la cimétidine ou l'érythromycine qui, lorsqu'administrées en concomitance avec le triazolam, causent un quasi-doublement des concentrations plasmatiques et de la demi-vie d'élimination du triazolam. Par conséquent, il pourrait être à propos d'envisager une réduction de la dose lorsque les patients sont traités par triazolam et, soit cimétidine soit érythromycine, en concomitance.

Abus, dépendance et sevrage du médicament : Des symptômes de sevrage, avec des caractéristiques semblables à celles notées avec les barbituriques et l'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, transpiration, dysphorie, troubles de perception et insomnie) sont survenus à la suite d'un arrêt soudain des

benzodiazépines, y compris le triazolam. Les symptômes les plus graves sont généralement associés aux posologies plus élevées et à l'utilisation prolongée, bien que des patients à qui on avait donné des doses thérapeutiques pendant aussi peu que 1-2 semaines peuvent également ressentir des symptômes de sevrage, y compris l'anxiété le jour, entre les doses quotidiennes en soirée (voir MODE D'ACTION et MISES EN GARDE). Conséquemment, l'arrêt brusque devrait être évité et une diminution graduelle de la dose est recommandée chez tout patient prenant plus que la dose minimale pendant plus que quelques semaines. La recommandation concernant la diminution graduelle est particulièrement importante chez les patients avec des antécédents de crises convulsives.

Le risque de dépendance est augmenté chez les patients avec des antécédents d'alcoolisme, de consommation de narcotiques, ou chez les patients avec des troubles de personnalité marqués (voir CONTRE-INDICATIONS). L'anxiété le jour entre les doses et l'anxiété rebond peuvent accroître le risque de dépendance chez les patients traités par le triazolam. Comme pour les hypnotiques, les ordonnances à répétition devraient se limiter à ceux qui sont sous surveillance médicale.

Patients atteints d'affections particulières : Le triazolam devrait être administré avec prudence aux patients souffrant d'une fonction hépatique ou rénale altérée, une insuffisance pulmonaire grave, ou une apnée du sommeil. Une dépression respiratoire et une apnée ont été signalées chez des patients dont la fonction respiratoire est compromise.

Patients devant demeurer alerte mentalement : En raison de l'effet dépressif du triazolam sur le SNC, les patients recevant le médicament devraient être prévenus d'éviter d'entreprendre toute tâche dangereuse ou exigeant une vigilance mentale complète, tel qu'opérer des machines ou conduire un véhicule motorisé. Pour la même raison, on doit prévenir les patients d'éviter l'ingestion concomitante de triazolam et d'alcool ou d'un dépressif du SNC.

Grossesse : Pour les effets tératogènes, voir CONTRE-INDICATIONS. Effet non tératogènes : un enfant né d'une mère qui est sous traitement par les benzodiazépines peut être à risque de

ressentir des symptômes de sevrage du médicament pendant la période postnatale. Aussi, une flaccidité néonatale a été signalée chez un nourrisson né d'une mère recevant des benzodiazépines.

Mères qui allaitent : Des études n'ont pas été menées chez l'être humain, mais les études chez le rat a démontré que le triazolam et ses métabolites sont sécrétés dans le lait. Or, l'administration de triazolam aux femmes qui allaitent n'est pas recommandée.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du triazolam chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées : Les patients âgés sont particulièrement susceptibles aux effets indésirables liés à la dose, tels que la somnolence, les étourdissements ou la coordination altérée. Or, la plus petite dose possible doit être utilisée chez ces patients.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables le plus souvent associées à l'utilisation de triazolam sont le prolongement des effets pharmacologiques du médicament, ex. sédation (endormissement matinal, somnolence), étourdissements, nervosité/irritabilité et coordination altérée.

Les réactions indésirables les plus graves pouvant survenir incluent : déficience de la mémoire, pensée/comportement anormal, confusion, anxiété, et dépression (voir MISES EN GARDE).

L'incidence des réactions indésirables parmi les patients recevant du triazolam ou un placebo est listée dans le Tableau. Les chiffres ne peuvent pas servir à prédire avec précision l'incidence d'événements indésirables au cours de la pratique médicale habituelle, car les caractéristiques des patients et plusieurs autres facteurs diffèrent souvent de ceux des essais cliniques. Un comparatif des chiffres cités, cependant, peut fournir au prescripteur une base quelconque pour estimer les contributions relatives du médicament et les facteurs non-médicamenteux pouvant

influer sur le taux d'incidence d'événements indésirables chez la population étudiée.

Le profil des réactions indésirables du triazolam observé au cours d'essais cliniques contrôlés illustre la dépendance à la dose de la plupart des réactions indésirables. **À présent, la marge des doses élevées n'est pas recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

TABLEAU:
POURCENTAGE DES PATIENTS SIGNALANT DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES
(> 0,5 %)

Système de l'organisme	Réaction indésirable	Triazolam		Placebo
		0,1-0,3mg N=1002	0,4-0,6mg N=2370	
SNC	Somnolence/ sédation	9,5	18,6	14,5
	Mal de tête	5,9	8,1	6,2
	Étourdissements	4,4	9,0	5,8
	Nervosité/irritabilité	3,7	4,6	6,4
	Coordination altérée	1,7	4,3	1,2
	Insomnie	1,0	1,2	2,8
	Confusion	0,7	1,0	0,5
SNC (suite)	Changements d'humeur	0,7	0,8	0,7
	Dépression	0,5	1,1	0,7
	Trouble de mémoire	0,2	1,0	0
MÉTABOLIQUE/ NUTRITION	Changement d'appétit	0	0,5	0,6
SENSORIEL	Troubles visuels	0,4	0,7	0,2
	Dysgeusie	0,4	0,6	0,3
CARDIOVASCULAIRE	Palpitations	0,5	0,4	0,4
RESPIRATOIRE	Infection respiratoire	1,1	1,7	0,9
GASTRO-INTESTINAL	Nausée/vomissements	2,9	3,8	3,5
	Sècheresse de la bouche	0,5	0,9	1,4
	Douleur/inconfort abdominal(e)	0,4	0,6	0,5
	Diarrhée	0,2	0,8	0,4
LOCOMOTEUR	Douleur musculosquelettique/ aux articulations	0,8	0,9	0,7

Les réactions indésirables signalées dans le tableau ont été observées lors d'essais cliniques contrôlés menés par The Upjohn Company.

Les réactions indésirables rares (c.-à-d., moins de 0,5%) comprennent : dysesthésie/ paresthésie, rêves anormaux, abus/accoutumance au médicament, symptômes de sevrage (médicament), hallucinations, trouble du tonus musculaire (myotonie), tremblements, acouphène, déficience auditive, irritation/rougeur oculaire, œdème, douleur thoracique, bouffées de chaleur/froid, hypertension, syncope, dyspnée, constipation, flatulence, irritation orale, problèmes de miction, dermatite, diaphorèses, crampes musculaires, faiblesse musculaire, malaise, dysfonction sexuelle. Des taux élevés de SGOT, bilirubine, et phosphatase alcaline ont également été notés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE SURDOSAGE

Les manifestations d'un surdosage par MYLAN-TRIAZOLAM (triazolam) incluent une prolongation de ses effets pharmacologiques, à savoir, la somnolence, la confusion, l'altération de la coordination, le trouble de l'élocution, et ultimement, le coma. La dépression respiratoire et l'apnée ont été signalées avec le surdosage par triazolam.

Le décès a été signalé avec les surdoses de triazolam seul, ainsi qu'en association avec d'autres benzodiazépines. De plus, on a signalé des fatalités chez des patients qui avaient subi une surdose d'une combinaison d'alcool et d'une seule benzodiazépine, y compris le triazolam. Dans certains de ces cas, les taux sanguins de benzodiazépine et d'alcool étaient plus faibles que ceux qui sont généralement associés aux rapports de fatalité impliquant chaque substance seule.

Comme dans tous les cas de surdose de médicament, on doit surveiller la respiration, le pouls et la tension artérielle et offrir un traitement de soutien lorsque nécessaire. Un lavage gastrique devrait être effectué immédiatement. On doit s'assurer de libérer les voies respiratoires. Des fluides intraveineux peuvent être administrés. Comme pour la prise en charge d'une surdose intentionnelle avec tout médicament, le médecin devrait garder à l'esprit le fait que plusieurs agents peuvent avoir été ingérés par le patient.

Le flumazénil ('Anexate'), antagoniste de benzodiazépine, est un antidote spécifique dans les surdoses connues ou soupçonnées de benzodiazépine. (Pour les modes d'emploi, voir la monographie de produit d'Anexate).

Les expériences chez les animaux ont indiqué qu'un collapsus cardio-pulmonaire peut survenir avec des doses intraveineuses massives de triazolam. Ceci pourrait être renversé par respiration artificielle positive et une perfusion intraveineuse de bitartrate de norépinéphrine ou de bitartrate de métaraminol. L'hémodialyse et la diurèse forcée sont probablement de peu de valeur.

Si vous soupçonnez une surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On devrait utiliser la plus faible dose efficace de MYLAN-TRIAZOLAM (triazolam). Le traitement par le triazolam ne devrait normalement pas dépasser 7-10 jours consécutifs. L'utilisation pendant plus de 2-3 semaines consécutives exige une réévaluation complète du patient.

La dose d'attaque pour tous les patients devrait être de 0,125 mg; pour plusieurs patients, cette dose, immédiatement avant le coucher, devrait être suffisante. Chez la plupart des adultes, on ne doit pas dépasser une dose de 0,25 mg. Une dose de 0,5 mg devrait servir uniquement pour les patients exceptionnels qui ne répondent pas adéquatement à un essai avec une dose plus faible, compte tenu que le risque de ressentir plusieurs réactions indésirables augmente de façon proportionnelle à la dose administrée.

Pour les patients âgés ou débilités et les patients dont la fonction hépatique/rénale est altérée, la dose ne devrait pas dépasser 0,125 mg avant le coucher. La dose de 0,25 mg ne devrait servir que pour les patients exceptionnels qui ne répondent pas à un essai avec une dose plus faible.

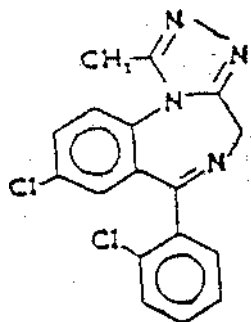
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : triazolam

Nom chimique : 4H-(1,2,4)Triazolo(4,3-a)[1,4] benzodiazépine, 8-chloro-6-(2-chlorophényl)-1-méthyl.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₇H₁₂Cl₂N₄

Poids moléculaire : 343,22

Description : Le triazolam est une poudre cristalline blanche, qui est soluble dans le chloroforme; légèrement soluble dans l'alcool; pratiquement insoluble dans l'éther et dans l'eau. Son point de fusion est de 233 à 235°C.

Composition :

Les comprimés MYLAN-TRIAZOLAM de 0,125 mg et de 0,250 mg sont fabriqués avec l'ingrédient actif triazolam, USP.

Recommandations de conservation :

Les comprimés MYLAN-TRIAZOLAM de 0,125 mg et de 0,250 mg devrait être conservés dans des emballages hermétiquement fermés, résistants à la lumière, entre 15 et 30°C (59 et 86°F).

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés MYLAN-TRIAZOLAM de 0,125 mg sont mauves, de forme ovale, plats aux rebords biseautés et portent l'inscription « TZ » sur une face et une ligne de sécabilité sur l'autre.

Les comprimés MYLAN-TRIAZOLAM de 0,250 mg sont bleus, de forme ovale, plats aux rebords biseautés et portent l'inscription « TZ » sur une face et une ligne de sécabilité sur l'autre.

Les comprimés MYLAN-TRIAZOLAM de 0,125 mg et de 0,250 mg sont disponibles en plaquettes alvéolées de 7 comprimés par plaquette. MYLAN-TRIAZOLAM est offert en cartons de 70 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Quel est le plus important renseignement à savoir à propos de MYLAN-TRIAZOLAM ?

On a signalé qu'après avoir pris MYLAN-TRIAZOLAM, des gens sont sortis du lit et, sans être complètement éveillés, se sont engagés dans diverses activités sans être conscients de ce qu'ils faisaient. Le matin suivant, ils ne se rappelaient pas avoir participé à ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de se manifester lorsque MYLAN-TRIAZOLAM est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui peuvent provoquer de la somnolence, comme les médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété. Les activités que vous pouvez entreprendre peuvent vous placer dans des situations dangereuses pour vous et pour le monde qui vous entoure. Les activités signalées comprenaient conduire un véhicule automobile (« conduire en dormant »), quitter la maison, préparer et manger des aliments, parler au téléphone, etc.

Important :

1. Ne dépassez pas la dose prescrite de MYLAN-TRIAZOLAM
2. Ne prenez pas MYLAN-TRIAZOLAM si vous buvez de l'alcool
3. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes.

Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre MYLAN-TRIAZOLAM avec vos autres médicaments.

4. Vous et vos proches devraient être aux aguets pour déceler le type de comportement inhabituel décrit ci-haut. Si vous apprenez que vous vous êtes engagé dans *une* de ces activités et que vous ne vous en rappelez pas, communiquez avec votre médecin sans tarder.

INTRODUCTION

MYLAN-TRIAZOLAM sert à vous aider à dormir. Il s'agit d'un de plusieurs somnifères de benzodiazépine qui possèdent des propriétés sensiblement pareilles.

Si on vous prescrit un de ces médicaments, vous devriez considérer les bienfaits et les risques. Les risques importants et limitations incluent ce qui suit :

- Plus vous utilisez le médicament, plus il perd de son efficacité,
- Le médicament peut créer une dépendance,
- Le médicament peut affecter votre vigilance mentale ou votre mémoire, surtout lorsque le médicament n'est pas pris comme prescrit.

Pour vous guider quant à l'utilisation sécuritaire du produit, ce dépliant vous fournira des renseignements au sujet de cette classe de médicaments en général, et de MYLAN-TRIAZOLAM en particulier.

MAIS CE DÉPLIANT NE DOIT PAS REMPLACER UNE DISCUSSION ENTRE VOUS ET VOTRE MÉDECIN CONCERNANT LES RISQUES ET BIENFAITS DE MYLAN-TRIAZOLAM.

ADMINISTRATION SÉCURITAIRE DES SOMNIFÈRES MYLAN-TRIAZOLAM

- MYLAN-TRIAZOLAM est un médicament sous ordonnance, destiné à vous aider à dormir. Suivez les conseils du médecin concernant le mode d'administration de MYLAN-TRIAZOLAM, quand le prendre et pendant combien de temps. NE PRENEZ PAS MYLAN-TRIAZOLAM s'il n'a pas été prescrit pour vous.

- NE PRENEZ PAS MYLAN-TRIAZOLAM pendant plus de 7 - 10 jours sans avoir d'abord consulté votre médecin.

- NE PRENEZ PAS MYLAN-TRIAZOLAM lorsqu'une nuit complète de sommeil n'est pas possible avant que vous n'ayez à être à nouveau actif et fonctionnel; ex. un vol de nuit de moins de 8 heures. Des trous de mémoire peuvent survenir dans de telles situations. Votre organisme a besoin d'un certain temps pour éliminer le médicament de votre système.

- NE PRENEZ PAS MYLAN-TRIAZOLAM en aucun temps pendant la grossesse. Avisez votre médecin si vous planifiez devenir enceinte, si vous êtes enceinte ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament.

- Avisez votre médecin de toute consommation d'alcool (actuelle et antérieure) ou de tout médicament que vous prenez maintenant, y compris les médicaments que vous achetez sans ordonnance. NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL PENDANT LA PRISE DE MYLAN-TRIAZOLAM.

- N'AUGMENTEZ PAS LA DOSE PRESCRITE.

- NE CONDUISEZ PAS UNE AUTOMOBILE et ne faites pas fonctionner des machines potentiellement dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez quel effet ce médicament aura sur votre vigilance.

- Si vous développez des pensées et des comportements perturbants inhabituels pendant la prise de MYLAN-TRIAZOLAM, discutez-en avec votre médecin.

- Vous pourriez avoir plus de difficulté à vous endormir (rebond du sommeil paradoxal) et/ou ressentir plus d'anxiété le jour (anxiété rebond) pendant un jour ou deux après l'arrêt du traitement par MYLAN-TRIAZOLAM.

Dans un cas de surdosage, communiquez sans tarder avec votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional.

EFFICACITÉ DES BENZODIAZÉPINES (SOMNIFÈRES)

Les benzodiazépines (somnifères) sont des médicaments efficaces et sont relativement libres de problèmes graves lorsqu'utilisés pour la prise en charge à court terme de l'insomnie. Les symptômes de l'insomnie peuvent varier; vous pourriez soit avoir de la difficulté à vous endormir, ou vous pourriez vous réveiller souvent pendant la nuit ou encore vous réveiller très tôt le matin, ou vous pourriez même présenter les trois symptômes à la fois.

L'insomnie peut ne durer qu'une courte période de temps et peut répondre à un traitement bref. Les risques et bienfaits d'une utilisation prolongée devrait être discutés avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires fréquents

Les benzodiazépines (somnifères) peuvent causer de la somnolence, des étourdissements, une sensation de tête légère, et des troubles de coordination. Les utilisateurs doivent être prudents et ne pas s'engager dans des activités dangereuses qui exigent une vigilance mentale, ex. opérer des machines ou conduire un véhicule moteur.

Évitez l'alcool pendant la prise de MYLAN-TRIAZOLAM. N'UTILISEZ PAS les benzodiazépines (somnifères) en concomitance avec d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.

Votre niveau de somnolence le lendemain d'une prise de somnifères dépend de votre réponse individuelle au médicament et de la rapidité avec laquelle votre organisme élimine le médicament. Plus la dose est élevée, plus il sera probable que vous ressentiez de la somnolence ou de l'endormissement, etc., le jour suivant. Pour cette raison, il est important que vous preniez la dose efficace la plus faible. Les benzodiazépines, qui sont très rapidement éliminées (tout comme MYLAN-TRIAZOLAM), tendent à causer moins de somnolence le jour suivant, mais peuvent causer des problèmes de sevrage le lendemain de la prise (voir ci-dessous).

Effets secondaires graves

Dans de rares cas, on a signalé de graves réactions allergiques. Les symptômes peuvent inclure une enflure de la langue ou de la gorge, de la difficulté à respirer, la nausée et les vomissements. Obtenez des soins médicaux d'urgence si vous ressentez ces symptômes après avoir pris MYLAN-TRIAZOLAM.

PROBLÈMES SPÉCIAUX

Troubles de la mémoire

Toutes les benzodiazépines (somnifères) peuvent causer une forme spéciale de perte de mémoire (amnésie); vous pouvez ne pas vous rappeler de certains événements qui sont survenus pendant un certain temps, généralement plusieurs heures, après avoir pris le médicament. Ce laps ne pose généralement pas problème, puisque la personne prenant le somnifère compte dormir pendant cette période de temps critique. Mais, ça peut être un problème si vous prenez le médicament pour provoquer le sommeil alors que vous voyagez, comme pendant un vol d'avion, car vous aurez peut-être à vous réveiller avant que l'effet du médicament ne se dissipe. On appelle ce phénomène 'amnésie du voyageur'. MYLAN-TRIAZOLAM est plus susceptible que les autres benzodiazépines (somnifères) à causer ce problème.

Tolérance/ symptômes de sevrage

Après l'utilisation à tous les soirs pendant plus de quelques semaines, ces médicaments peuvent perdre de leur efficacité. Vous pourriez aussi développer un certain degré de dépendance.

Pour les benzodiazépines (somnifères) que l'organisme élimine rapidement, il peut y avoir déficience du médicament dans le corps à un moment donné entre les prises quotidiennes au coucher. Ceci peut mener au (1) réveil pendant le dernier tiers de la nuit, et (2) une augmentation de l'anxiété ou de nervosité le jour. Ces effets secondaires ont été signalés surtout avec triazolam.

Des effets de « sevrage » plus graves peuvent se manifester quand les patients cessent de prendre les benzodiazépines. Les effets peuvent se produire après l'utilisation pendant seulement une ou deux semaines, mais peuvent être plus fréquents et plus graves après de longues périodes d'administration continue. Une forme de symptôme de sevrage est connue sous le nom de

« rebond du sommeil paradoxal », c.-à-d., que les premiers soirs après avoir interrompu la prise du médicament, l'insomnie peut être pire qu'avant la prise du somnifère.

D'autres symptômes de sevrage à la suite d'un arrêt abrupt des somnifères peuvent varier des sentiments déplaisants à un syndrome de sevrage majeur qui peut inclure des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, une sudation, des tremblements, et, dans de rares occasions, des convulsions. Les symptômes graves sont peu fréquents.

Dépendance/Abus

Toutes les benzodiazépines (somnifères) peuvent entraîner une dépendance (accoutumance), surtout si elles sont utilisées régulièrement pendant plus de quelques semaines, ou à des doses plus élevées. Certaines personnes développent le besoin de continuer à prendre ces médicaments, soit à la dose prescrite, soit à des doses plus élevées – pas pour obtenir un effet thérapeutique continue, mais pour éviter les symptômes de sevrage ou atteindre des effets non thérapeutiques.

Les individus qui dépendent de l'alcool ou d'autres drogues ou médicaments peuvent être particulièrement à risque de devenir dépendant des médicaments de cette classe. Mais TOUT LE MONDE EST À RISQUE. Envisager cette question avant de prendre ces médicaments pendant plus de quelques semaines.

Changements mentaux et comportementaux

Toute une variété de pensées et de comportements anormaux peuvent survenir quand vous utilisez des benzodiazépines (somnifères). Certains de ces changements incluent l'agressivité et l'extroversion qui semblent hors-caractère. D'autres changements, cependant, peuvent être plus inhabituels et extrêmes, comme la confusion, les comportements bizarres, l'agitation, les hallucinations, le sentiment de ne pas être soi-même, et une aggravation de la dépression, y compris l'idéation suicidaire.

On peut rarement clairement établir si de tels symptômes sont causés par le médicament ou par une maladie sous-jacente, ou s'il s'agit simplement d'événements spontanés. En réalité, une aggravation de l'insomnie peut, dans certains cas, être associée avec des maladies qui étaient existantes avant l'utilisation du médicament.

NOTE IMPORTANTE : Quelqu'en soit la cause, si vous prenez ces médicaments, signaler tout changement mental ou comportemental à votre médecin.

Effets sur la grossesse

Certaines benzodiazépines (somnifères) ont été liées à certaines malformations congénitales lorsque pris pendant les premiers mois de la grossesse. De plus, les benzodiazépines prises pendant les dernières semaines de la grossesse ont eu des effets sédatifs sur le bébé. Par conséquent, **ÉVITEZ D'UTILISER CE MÉDICAMENT PENDANT LA GROSSESSE.**

PHARMACOLOGIE

Le triazolam a antagonisé les crises convulsives chimiquement provoquées chez des souris, des rats et des chats, mais comme les autres benzodiazépines, il était beaucoup moins efficace contre les crises provoquées par les électrochocs.

Lors de tests pour mesurer son potentiel d'activité en tant que relaxant musculaire, le triazolam a antagonisé la létalité de la strychnine, inhibé la réponse de traction chez les souris et réduit les réflexes médullaires chez le chat décérébré.

On a découvert que le triazolam potentialisait un nombre de dépresseurs du système nerveux central, tel que mesuré par la perte du réflexe de redressement chez les souris. Aucune perte de réflexe de redressement n'a été notée avec le triazolam seul, sauf aux doses toxiques.

Le triazolam abaissait significativement la DL50's de la chlorpromazine, de la diphénylhydantoïne, du glutéthimide, et du pentobarbital, mais n'avait peu ou pas d'effet sur la DL50's de plusieurs autres médicaments.

Le triazolam était plus actif que le diazépam en tant qu'antagoniste du comportement agressif provoqué par chocs des pieds, en tant qu'inhibiteur du comportement agressif chez les singes, et en tant que supprimeur de comportement conflictuel chez les rats. Des études de dépendance croisées avec des barbituriques, des études sur la dépendance physique directe et des études

d'auto-administration ont indiqué très peu de potentiel de dépendance physique au triazolam dans les systèmes des animaux testés.

Le triazolam a provoqué des changements au niveau de l'activité EEG des singes, qui sont caractéristiques des changements observés avec d'autres benzodiazépines.

Le triazolam n'a eu aucune influence sur les concentrations plasmatiques de la warfarine et n'a pas altéré le temps de Quick chez les rats et les chiens.

Le triazolam a traversé la barrière hémato-encéphalique chez les souris après l'administration intrapéritonéale. Les concentrations encéphaliques de norépinéphrine et de dopamine chez les souris sont demeurées essentiellement inchangées par soit le triazolam soit le diazépam. Tous deux ont ralenti l'utilisation de la dopamine par le cerveau et ont également diminué l'incorporation de la tyrosine marquée au C¹⁴ à la norépinéphrine et la dopamine. Le triazolam n'a eu aucun effet significatif sur le renouvellement de la sérotonine.

Le triazolam et le diazépam ont causé des changements semblables des paramètres cardiovasculaires et pulmonaires des chats et des chiens à des doses considérablement plus élevées que celles qui produisent des effets sur le système nerveux central.

Pharmacocinétique :

Le triazolam, lorsqu'administré à l'homme par voie orale sous forme de comprimé compressé, a présenté une absorption minimale de 82 % et des concentrations plasmatiques maximales 1,5 heures après l'administration. Le triazolam avait une demi-vie de 2,7 heures, ce qui était cohérent avec l'absence de triazolam accumulé dans le plasma 24 heures après chaque dose pendant sept doses consécutives de 1 mg. Des études sur le sang et le plasma n'ont indiqué aucune accumulation de matières reliées au triazolam parmi les éléments formés dans le sang.

À 37°C, le triazolam se lie à 89% dans le sérum humain. La liaison à l'albumine représentait seulement une portion de toutes les liaisons observées, puisque la liaison dans une concentration physiologique d'albumine sérique humaine n'atteignait que 49 %.

L'urine des être humains ayant reçu des doses orales de triazolam marqué au ^{14}C contenait des petites quantités de triazolam non métabolisé, ainsi que 6 métabolites. Les deux métabolites retrouvés aux plus fortes concentrations dans l'urine des humains étaient 1-hydroxy-triazolam et 4-hydroxy-triazolam qui représentaient respectivement 69 % et 11 % de la radioactivité urinaire.

Chez l'homme, environ 85 % des matières reliées au médicament ont été excrétées dans les urines suite à l'administration par voie orale de triazolam marqué au ^{14}C , tandis qu'environ 8 % était excrétés dans les fèces. L'excrétion biliaire semblait relativement sans importance chez l'homme. L'excrétion urinaire des matières reliées au médicament était plutôt rapide chez l'homme et pourrait être décrite par deux exponentiels. Le taux d'excrétion initial était équivalent à un demi-temps d'excrétion moyen d'environ 6 heures et le demi-temps d'excrétion moyen pour la phase terminale d'excrétion était d'environ 36 heures.

La pharmacocinétique du triazolam a également été examinée chez le rat et le chien. On a trouvé douze métabolites dans l'urine du rat et 10 métabolites dans l'urine du chien. Tous les métabolites retrouvés dans l'urine humaine étaient également présents dans l'urine du rat, indiquant une similarité qualitative du métabolisme du triazolam chez l'humain et le rat. Les deux principaux métabolites humains étaient aussi les principaux métabolites urinaires chez le chien, mais pas chez le rat. Chez le rat, les matières reliées au triazolam étaient excrétés principalement dans les fèces, tandis que les excrétions urinaire et fécale étaient approximativement équivalentes chez les chiens. La cinétique d'élimination du rat était similaire à celle de l'homme, tandis qu'elle s'est révélée plus complexe chez le chien.

La distribution tissulaire de la radioactivité du triazolam marqué au ^{14}C a été étudiée chez la souris par autoradiographies du corps entier. Après l'administration orale ou intraveineuse, le triazolam et/ou ses métabolites était rapidement et largement distribué dans l'organisme. La concentration de matières reliées au médicament dans la plupart des organes et tissus avait atteint son maximum dans l'heure qui suivait l'administration, et diminuait rapidement par la suite. La concentration du ^{14}C dans l'encéphale était raisonnablement bien reflétée par la concentration du ^{14}C sanguin.

Quand on a administré du triazolam à des souris gravides deux jours avant terme, on a trouvé les matières reliées au médicament uniformément distribuées dans le fœtus avec des concentrations approximativement semblables à celles du cerveau de la mère.

Lorsque le triazolam marqué au ^{14}C a été administré par voie orale aux rates en lactation, le triazolam s'est présenté principalement sous forme de métabolites dans les échantillons de lait obtenus 6 heures et 24 heures après l'administration.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

La DL₅₀ orale chez le rat s'est révélée être au-delà de 5000 mg/kg. La DL₅₀ orale chez la souris dépassait les 5000 mg/kg. Les signes de toxicité incluaient : léthargie, ataxie, réduction de l'activité motrice, horripilation, ptose, dos vouté et distension abdominale.

La nécropsie de deux rats morts a révélé un rougissement de l'antra pylorique dans un des cas et une distension gazeuse du tube digestif dans l'autre. La nécropsie de la souris qui est morte n'a révélé aucune anomalie visible des tissus. La nécropsie des animaux habituellement sacrifiés à la fin d'une étude n'a révélé aucune anomalie visible des tissus.

Toxicité subaiguë et chronique :

On a administré du triazolam par voie soit orale soit intraveineuse à des rats pendant des périodes de 14 jours, 86 jours et 2 ans. Lors des deux études de 14 jours (0, 500 et 1000 mg/kg/jour p.o.; 0, 0,5, 1,0 et 2,0 mg/kg/jour i.v.), le triazolam a produit : sédation, somnolence et ataxie. Dans l'étude de 86 jours (0, 30, 100 et 300 mg/kg/jour p.o.), la sédation a été observée après l'administration de la dose. Cependant, vers la fin de l'étude, seulement les rats auxquels on administrait 300 mg/kg semblaient être affectés. Les doses plus élevées produisaient des poids accrus des reins et des surrénales pour les deux sexes et augmentaient le poids du foie chez les femelles. Dans l'étude sur deux ans (0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour p.o.), les effets pharmacologiques ont remarqué de la somnolence, une agressivité accrue chez les femelles et un

peu de tremblement. Les rats mâles recevant les deux doses les plus élevées ont eu des temps de survie moyens plus courts que les animaux aux doses plus faibles et les témoins. Ces morts précoces étaient associées aux calculs urinaires et à une néphrose chronique progressive. L'incidence de néphrose chronique progressive, dans son ensemble, était la même pour tous les mâles, mais se développait plus tôt chez les rats recevant les fortes doses de triazolam.

Sept des rats traités ont développé un large thrombus, surtout dans le cœur. De la même façon, on a découvert des granulomes microscopiques de corps étrangers dans les poumons de 10 des animaux traités. Le triazolam avait tendance à aggraver l'incidence et l'étendue de la nécrose hépatique. Les taux de cholestérol sérique augmentaient légèrement avec les augmentations de la dose.

On a administré du triazolam à des chiens pour des périodes de 9 jours, 13 jours, 3 mois et un an. Dans l'étude de 9 jours (0 et 100-300 mg/kg/jour p.o.), anxiété, ataxie et sédation ont été aperçues pendant les deux premiers jours et une polydipsie fut la seule observation constante tout au long de l'étude. Dans l'étude de 13 jours (0, 0,1, 0,5 et 1,0 mg/kg/jour i.v.), le triazolam a provoqué relaxation et ataxie et une augmentation des taux de SGOT, de cholestérol et d'azote uréique sanguin (BUN) proportionnels à la dose. Un des chiens dans le groupe recevant une dose moyenne a présenté une élévation marquée des enzymes hépatiques, une dégénérescence hépatocellulaire avec nécrose focale et une élévation du BSP. Dans l'étude de 3 mois, (0, 0,5, 10 et 50 mg/kg/jour p.o.), on a observé des indications de développement d'une tolérance et la dose a été modifiée le treizième jour (0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour). Hyperactivité, hyperexcitabilité, ataxie, sédation et polydipsie ont été observées. Malgré une augmentation de la consommation alimentaire, les chiens traités ont démontré un gain de poids plus faibles que les témoins. Les chiens traités par deux des doses les plus élevées de triazolam avaient des taux élevés de phosphatase alcaline et le poids de leur foie était également légèrement plus élevé.

Deux des quatre chiens à la dose la plus forte présentaient une réduction du glycogène du foie et suggérait une prolifération du conduit biliaire. Dans l'étude d'un an (0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour p.o. 6 jours/semaine), le triazolam a causé : ataxie, ptose, hyperactivité, augmentation de la consommation alimentaire et selles molles. Les chiens dans tous les groupes traités avaient des taux de phosphatase alcaline plus élevés et des temps de Quick réduits. Le poids du foie était

augmenté dans le groupe prenant la dose moyenne. Aux deux doses les plus élevées, on a observé une élévation des comptes de plaquettes et de leucocytes. Un des chiens recevant une forte dose a été sacrifié à un an, après avoir été moribond et aux prises avec des convulsions pendant 24 heures, et on lui a découvert une dégénérescence aiguë du myocarde.

Études de reproduction et de tératologie :

On n'a décelé aucune anomalie significative attribuable au médicament chez la progéniture des rates traitées par voie orale à raison de 2 et 5 mg/kg/jour de triazolam dans leur alimentation avant la période d'accouplement et tout au long de la grossesse subséquente. De la même façon, le même schéma posologique administré aux mâles avant l'accouplement n'a eu aucun effet sur les grossesses saillies par ces mâles.

Le triazolam, administré oralement à des rates gravides du jour 6 au jour 15 à des posologies de 10 et 30 mg/kg/jour, n'a eu aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction étudiés, sauf pour une légère augmentation du nombre moyen de sites de résorption par portée à la dose de 30 mg/kg. Certains retards de la croissance squelettique sont survenus à 30 mg, tel qu'indiqué par l'incidence plus élevée du 5^e métacarpien manquant et des variations mineures de sternèbres (surtout une ossification incomplète). Un des fœtus du groupe à 30 mg a présenté une mandibule et un prémaxillaire hypoplasiques. Un autre fœtus de la même portée présentait une absence de toutes les côtes et vertèbres en-deçà de la 3^e vertèbre thoracique, sauf pour une vertèbre sacrale.

Le triazolam administré oralement aux lapines gravides à raison de 10 et 30 mg/kg/jour du jour 6 au jour 18 de la gestation n'a eu aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction à l'étude. Les résultats des examens pour malformations viscérales et squelettiques chez les lapines traitées par triazolam ont révélé des altérations mineures du nombre de côtes accompagnées d'une faible incidence de malformations des côtes et des sternèbres, suggérant une activité tératogène chez cette espèce. La dose la plus faible de triazolam à laquelle des altérations sont survenues était de 10 mg/kg/jour.

Le traitement de lapines gravides du jour 6 au jour 18 de la gestation par incubation gastrique de triazolam à raison de 0,2, 0,5, 2 et 5 mg/kg/jour ou de diazépam à des doses de 8, 20, 25 et 50 mg/kg/jour n'a pas affecté les paramètres de reproduction étudiés.

L'incidence de variations et d'anomalies anatomiques observée était comparable aux groupes témoin actuels ou antérieurs avec cette souche de lapin ou était considérée spontanée en raison de leur nature isolée. Aucune activité tératogène attribuable à la dose n'a été observée à la suite du traitement par le triazolam ou le diazépam selon le protocole de cette étude.

RÉFÉRENCES

1. Hare, S.A. A comparison of three benzodiazepine hypnotics as oral pre-anaesthetic medication. *S Afr Med J* 1975; 49:1883- 1884.
2. Kales, A., Kales, J.D., Bixler, E.O., Scharf, M.B. and Russek, E. Hypnotic efficacy of triazolam: sleep laboratory evaluation of intermediate-term effectiveness. *J Clin Pharm* 1976; 16:399-406.
3. Lomen, P. and Linet, O.I. Hypnotic efficacy of triazolam and methyprylon in insomniac in-patients. *J Int Med Res* 1⁹⁷⁶; 4:55-58.
4. Matta, B., Franco, A.E., LeZotte, L.A., Rudzik, A.D. and Veldcamp, W. Comparison of triazolam, flurazepam, and placebo as hypnotic agents in pre-surgical patients. *Curr Thor Res* 1974; 16:958-963.
5. Nicholson AN, Stone BM. Activity of the hypnotics flunitrazepam and triazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 187-194.
6. Okawa KK, Allen GS. A clinical comparison of triazolam with placebo and with secobarbital in insomniac patients. *J Int Med Res* 1978; 6: 343-347.
7. Rickels K, Gingrich RL, Morris RJ, Rosenfeld H, Perloff M, Clark EL, Schilling A. Triazolam in insomniac family practice patients. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 315-324.
8. Roth T, Kramer M, Lutz T. Intermediate use of triazolam: a sleep laboratory study. *J Int Med Res* 1976; 4: 59-63.
9. Roth T, Kramer, Lutz T. The effects of hypnotics on sleep, performance, and subjective state. *Drugs Exptl Clin Res* 1977; 1: 279-286.
10. Roth T, Kramer M, Schwartz JL. Triazolam: a sleep laboratory study of a new benzodiazepine hypnotic. *Curr Ther Res* 1974; 16: 117-123.
11. Singh AN, Saxena B. Double-blind crossover comparison of triazolam and flurazepam in hospitalized psychiatric patients with insomnia. *Curr Ther Res* 1980; 27: 627-634.
12. Schwartz JL, Kramer M, Roth T. Triazolam: a new benzodiazepine hypnotic and its effect on mood. *Curr Ther Res* 1974; 16: 964-970.
13. Sunshine A. A comparison of the hypnotic activity of triazolam, flurazepam HCl and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 573-577.

14. Veldkamp W, Straw RN, Metzler CM, Demissianos HV. Efficacy and residual effect evaluation of a new hypnotic, triazolam. *J Clin Pharmacol* 1974; 14: 102- 111.
15. Vogel G, Thurmond A, Gibbons P, Edwards K, Sloan KB, Sexton K. The effect of triazolam on the sleep of insomniacs. *Psychopharmacologia* 1975; 41: 65-69.
16. Vogel G, Barker K, Gibbons P, Thurmond A. A comparison of the effects of flurazepam 30 mg and triazolam 0.5 mg on the sleep of insomniacs. *Psychopharmacol* 1976; 47: 81-86.
17. Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, et al. Mechanism of excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987; 7:629-638.
18. Dehlin O, Bjornson G, Borjesson L, et al. Pharmacokinetics of triazolam in geriatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25:91-94.
19. Drugs and insomnia (Consensus conference). *JAMA* 1984; 251:2410-2414.
20. Friedman H, Greenblatt DJ, Burstein ES, et al. Triazolam kinetics: interaction with cimetidine, propranolol, and the combination. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:228-233.
21. Fisch HU, Bakti G, Karlaganis G, et al. Excessive motor impairment two hours after triazolam in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:229-232.
22. Gillin JC, Byerley WF. The diagnosis and management of insomnia. *NEJM* 1990; 322:239-248.
23. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokin* 1991/a; 21:165-177.
24. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II). *Clin Pharmacokin* 1991/b; 21:262-273.
25. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al. Sensitivity to triazolam in the elderly. *NEJM* 1991; 324:1691-1698.
26. Kroboth PD, Smith RB, Silver MR, et al. Effects of end stage renal disease and aluminium hydroxide on triazolam pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:839-842.

27. Kroboth PD, Smith RB, Van Thiel DH, Juhl RP. Night time dosing of triazolam in patients with liver disease and normal subjects: kinetics and daytime effects. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:555-560.
28. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Roth T. Efficacy of a reduced triazolam dose in elderly insomniacs. *Neurobiol Aging* 1985; 6:293-296.
29. Apotex Inc.. Product Monograph. APO-TRIAZO. Control No. 123731. Date of Revision: October 30, 2008.