

MONOGRAPHIE DE PRODUIT



MYLAN-ALPRAZOLAM

COMPRIMÉS D'ALPRAZOLAM, USP

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg

ANXIOLYTIQUE - ANTIPANIQUE

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Toronto (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 6 juin 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 228228

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET MODE D' ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	21
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
PHARMACOLOGIE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	36



MYLAN-ALPRAZOLAM

COMPRIMÉS D'ALPRAZOLAM, USP

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg

ANXIOLYTIQUE – ANTIPANIQUE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés à 0.25mg, 0.5 mg, 1 mg et à 2 mg	Amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique, benzoate de sodium, cellulose microcristalline, providone, docusate de sodium, lactose, dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium. De plus, le comprimé dosé à 0,5 mg contient du jaune soleil FCF et le comprimé dosé à 1 mg, de la laque d'aluminium érythrosine et de la laque d'aluminium carmin d'indigo.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) sont indiqués pour le traitement des troubles anxieux ou le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété excessive. L'anxiété ou la tension associée au stress de la vie quotidienne ne justifie pas en règle générale l'administration d'un anxiolytique.

Trouble anxieux généralisé

MYLAN-ALPRAZOLAM sont indiqués dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG). Le TAG se caractérise par une anxiété et une inquiétude irréaliste ou excessive (appréhension) au sujet d'au moins 2 facteurs de la vie quotidienne, se maintenant au moins 6 mois, plus de 1 jour sur 2. Au moins 6 des 18 symptômes suivants sont souvent présents chez ces patients : *tension motrice* (tremblements, spasmes ou impression de secousses, tension, douleurs ou endolorissements musculaires; agitation ou impatience, fatigabilité); *hyperactivité neurovégétative* (impression de suffocation; palpitations ou rythme cardiaque accéléré; transpiration ou mains froides et moites; sécheresse buccale; étourdissements ou sensation ébrieuse; nausées, diarrhée et autres gênes abdominales; bouffées de chaleur ou frissons; mictions fréquentes; difficulté à avaler ou sensation de « boule dans la gorge »); *exploration hypervigilante de l'environnement* (sensation d'être survolté, réaction de sursaut exagéré; trouble de la concentration ou « trous de mémoire » dus à l'anxiété; difficulté à s'endormir ou à rester endormi; irritabilité). Ces symptômes ne doivent pas être secondaires à un autre trouble psychiatrique et ne doivent avoir aucune cause organique.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie

MYLAN-ALPRAZOLAM sont aussi indiqués pour le traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. Le trouble panique se caractérise par des crises de panique récurrentes.

Les crises de panique sont des périodes discontinues d'inconfort ou de peur intense caractérisées par au moins 4 des symptômes suivants : dyspnée, étourdissements, sensation d'instabilité ou d'être au bord de l'évanouissement, tachycardie, tremblements ou secousses musculaires, sueurs, suffocation, nausées ou gêne abdominale, dépersonnalisation ou déréalisation, paresthésie, bouffées de chaleur ou frissons, douleur ou gêne thoracique, peur de mourir, peur de devenir fou ou peur de commettre un acte non contrôlé.

Les crises ne durent habituellement que quelques minutes, mais peuvent, plus rarement, durer jusqu'à quelques heures.

On diagnostique le trouble panique lorsque le patient a au moins 4 crises en l'espace de 4 semaines ou une ou plusieurs crises suivies d'une période d'au moins un mois de peur persistante d'une nouvelle crise. Les symptômes ne doivent pas être attribuables à des causes organiques connues.

Les crises de panique sont inattendues, du moins au début. Plus tard, après évolution de la maladie, certaines situations, par exemple conduire une automobile ou se déplacer dans une foule, peuvent être associées aux crises de panique. Celles-ci ne sont pas déclenchées par des situations dans lesquelles le sujet est observé attentivement par autrui (comme dans la phobie sociale).

Durant le cours normal de la maladie, le patient commence souvent à présenter des symptômes d'agoraphobie. L'agoraphobie est la peur de se trouver dans des situations où il pourrait être difficile de s'échapper ou d'obtenir de l'aide en cas de crises de panique inattendues. En raison de cette crainte, le patient limite souvent ses déplacements ou doit être accompagné lorsqu'il s'éloigne de son domicile, ou encore, il endure des situations

agoraphobiques malgré une anxiété intense. L'intensité varie de légère (le patient peut travailler ou faire son magasinage) à sévère (le patient ne sort plus de chez lui).

Les démonstrations de l'efficacité de l'alprazolam se limitent à des études cliniques systématiques de 4 mois pour les troubles anxieux généralisés et de 4 à 10 semaines pour le trouble panique. Cependant, des personnes souffrant de trouble panique ont été traitées dans le cadre d'une étude ouverte pendant un maximum de 8 mois, sans perte apparente de bienfaits thérapeutiques. Le médecin doit réévaluer à intervalles réguliers l'utilité du traitement médicamenteux chez tous les patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Étant donné que les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles aux effets des benzodiazépines, il est recommandé de leur prescrire de faibles doses de MYLAN-ALPRAZOLAM (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Personnes âgées; *et* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique, Troubles anxieux – Personnes âgées ou affaiblies).

Enfants (< 18 ans)

L'emploi de MYLAN-ALPRAZOLAM n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) sont contre-indiqués chez les personnes hypersensibles à ce composé ou aux autres benzodiazépines. Ils sont également contre-indiqués chez les personnes souffrant de myasthénie grave, d'une insuffisance hépatique ou respiratoire grave, du syndrome d'apnée du sommeil ou de glaucome aigu à angle fermé. Toutefois, on peut les administrer aux personnes atteintes de glaucome à angle ouvert traité adéquatement.

L'administration de MYLAN-ALPRAZOLAM avec le kétoconazole et l'itraconazole est contre-indiquée, car ceux-ci entravent grandement la biotransformation de l'alprazolam par la CYP3A4 (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicamentmédicament).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

RISQUES LIÉS À L'UTILISATION CONCOMITANTE D'OPIOÏDES

L'utilisation concomitante de MYLAN-ALPRAZOLAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines).

- Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates.
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) sont inefficaces chez les personnes atteintes de troubles de la personnalité. Il est déconseillé de les utiliser après un diagnostic de troubles de l'humeur ou psychotiques.

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris MYLAN-ALPRAZOLAM, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Compte tenu de ces risques, il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates.

Des études d'observation ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes.

S'il est décidé de prescrire MYLAN-ALPRAZOLAM avec un opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de MYLAN-ALPRAZOLAM doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà MYLAN-ALPRAZOLAM, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de MYLAN-ALPRAZOLAM avec des opioïdes.

Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la

machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de l'opioïde aient été déterminés.

Dépendance/tolérance

Risque de dépendance :

Les benzodiazépines, y compris XANAX et XANAX TS, peuvent entraîner une dépendance physique et psychologique. Certains effets indésirables, dont quelques-uns menaçant le pronostic vital, sont une conséquence directe de la dépendance physique à l'alprazolam. Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Les patients qui sont portés à abuser des médicaments ou des drogues doivent être surveillés attentivement pendant le traitement par XANAX ou XANAX TS. Les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie sont plus susceptibles de ressentir une dépendance psychologique. L'abus de médicaments étant un risque inhérent à l'emploi de benzodiazépines, y compris l'alprazolam, le traitement par cet agent commande une surveillance adéquate. L'alprazolam peut faire l'objet d'un détournement. On a signalé des cas de surdosage mortel liés à l'emploi concomitant d'alprazolam et d'autres dépresseurs du système nerveux central, dont les opioïdes, d'autres benzodiazépines et l'alcool. Il faut tenir compte de ces risques au moment de prescrire ou d'exécuter une ordonnance d'alprazolam. Pour réduire ces risques, il faut prescrire la plus petite quantité de médicament appropriée et indiquer au patient comment entreposer le médicament et disposer des comprimés inutilisés de façon appropriée.

Dépendance et symptômes de sevrage, y compris crises épileptiques : Les symptômes de sevrage peuvent se produire à la suite de l'arrêt d'un traitement avec des benzodiazépines chez une personne ayant une dépendance physique. Ils peuvent être sévères (p. ex., épilepsie) en cas d'arrêt brusque du traitement ou de réduction rapide de la dose (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique – Arrêt du traitement).

Même une utilisation relativement brève (p. ex., quelques semaines) de benzodiazépines aux doses recommandées pour le traitement d'une anxiété passagère et d'un trouble anxieux (c'est-à-dire 0,75 mg à 3 mg/jour) comporte un certain risque de dépendance; des symptômes de sevrage, y compris des crises épileptiques, ont été signalés après un traitement de courte durée par MYLAN-ALPRAZOLAM. Des résultats d'études de pharmacovigilance semblent indiquer que le risque de dépendance et sa sévérité augmentent chez les patients recevant des doses relativement élevées (plus de 4 mg/jour) ou traités pendant de longues périodes (plus de 8 à 12 semaines).

Les symptômes de sevrage vont de l'insomnie et la dysphorie légères à un syndrome important pouvant comprendre irritabilité, nervosité, insomnie, agitation, diarrhée, crampes abdominales, vomissements, transpiration, tremblements et convulsions. Certains symptômes pouvant être semblables à ceux que le patient présentait avant le traitement, il peut être difficile de distinguer la rechute du sevrage lors de l'arrêt du traitement.

Arrêt brusque du traitement à éviter (même dans le cas d'un traitement de courte durée)
Comme l'apparition de symptômes de sevrage est plus probable après l'interruption soudaine du traitement, celle-ci doit être évitée. Même si le traitement n'a été que de courte durée,

l'arrêt doit se faire par réduction graduelle de la dose quotidienne pour réduire au minimum les réactions de sevrage.

Pour mettre fin au traitement chez des patients recevant MYLAN-ALPRAZOLAM, il faut réduire la posologie lentement, conformément à la pratique médicale courante (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique – Arrêt du traitement).

Risque de symptômes de sevrage associé aux réductions posologiques : Une réaction de sevrage peut faire suite à toute réduction posologique qu'elle soit intentionnelle ou involontaire (p. ex., oubli de la part du patient, hospitalisation du patient). Il faut donc procéder graduellement pour réduire la dose ou cesser le traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique – Arrêt du traitement).

L'état épileptique et son traitement : Le système de signalement volontaire des événements médicaux révèle que des crises épileptiques ont été associées à l'arrêt de MYLAN-ALPRAZOLAM. Dans la plupart des cas, on a signalé une seule crise, mais des crises multiples et des états épileptiques ont été aussi signalés. À l'accoutumée, le traitement de l'état épileptique, quelle qu'en soit l'étiologie, comprend l'administration intraveineuse de benzodiazépines et de phénytoïne ou de barbituriques, le maintien de voies aériennes supérieures libres et une hydratation adéquate. Pour plus de détails sur le traitement, il peut être indiqué de consulter un spécialiste.

Symptômes de sevrage et de rebond dans le traitement du trouble panique : Étant donné que le trouble panique nécessite souvent l'administration de doses quotidiennes de MYLAN-ALPRAZOLAM de plus de 3 mg, le risque de dépendance chez ces patients peut être plus élevé que dans les cas d'anxiété moins sévère. Après avoir étudié l'arrêt du traitement dans le cadre d'essais randomisés contrôlés par placebo, on a constaté que les symptômes de rebond et de sevrage étaient plus fréquents chez les patients recevant MYLAN-ALPRAZOLAM que dans le groupe témoin.

La *rechute* ou le retour de la maladie a été définie comme le retour des symptômes caractéristiques du trouble panique (principalement les crises de panique) à des niveaux comparables à ceux que l'on avait observés avant le traitement. Le *rebond* fait référence au retour des symptômes du trouble panique, mais à une intensité ou à une fréquence accrues. Les symptômes de *sevrage* sont ceux qui n'étaient pas habituellement caractéristiques du trouble panique et qui survenaient pour la première fois et plus souvent durant l'arrêt du traitement qu'avant le début du traitement.

Lors d'un essai clinique contrôlé dans lequel on a réparti au hasard 63 patients dans des groupes recevant MYLAN-ALPRAZOLAM, on a identifié les symptômes de sevrage suivants : perception sensorielle accrue, trouble de la concentration, dysosmie, obnubilation, paresthésie, crampes et contractions musculaires, diarrhée, vision brouillée, perte d'appétit et perte de poids. D'autres symptômes, notamment l'anxiété et l'insomnie, ont été observés fréquemment pendant l'arrêt du traitement, mais il a été impossible de déterminer s'ils étaient dus à une rechute, à un rebond ou au sevrage.

Dans une base de données plus vaste, composée d'études contrôlées et non contrôlées dans lesquelles 641 patients ont reçu MYLAN-ALPRAZOLAM, voici les symptômes associés à l'arrêt du traitement et survenus à une fréquence de plus de 5 % chez les patients recevant MYLAN-ALPRAZOLAM et à une fréquence supérieure à celle du groupe placebo :

Fréquence des symptômes associés à l'arrêt du traitement		
Système	Symptôme	Pourcentage de patients recevant MYLAN-ALPRAZOLAM ayant signalé le symptôme N = 641
Neurologique	Insomnie	29,5
	Sensation ébrieuse	19,3
	Mouvement involontaire anormal	17,3
	Céphalées	17,0
	Contractions musculaires	6,9
	Troubles de la coordination	6,6
	Troubles du tonus musculaire	5,9
	Faiblesses	5,8
Psychiatrique	Anxiété	19,2
	Fatigue et épuisement	18,4
	Irritabilité	10,5
	Troubles cognitifs	10,3
	Troubles de la mémoire	5,5
	Dépression	5,1
	Confusion	5,0
Gastro-intestinal	Nausées/vomissements	16,5
	Diarrhée	13,6
	Salivation réduite	10,6
Métabolique/nutritionnel	Perte de poids	13,3
	Diminution de l'appétit	12,8
Dermatologique	Transpiration	14,4
Cardiovasculaire	Tachycardie	12,2
Sensoriel	Vision brouillée	10,0

Ces études n'ont pas permis de déterminer avec certitude si les symptômes susmentionnés étaient liés à la dose et à la durée du traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM chez les patients atteints de trouble panique. Deux essais contrôlés d'une durée de 6 à 8 semaines ont permis de mesurer la capacité des patients de cesser le traitement : 71 à 93 % des patients recevant MYLAN-ALPRAZOLAM ont réussi à arrêter complètement le traitement, contre 89 à 96 % des patients recevant le placebo. Les essais n'ont pas permis de déterminer avec certitude la capacité des patients de cesser le traitement après l'administration à long terme de MYLAN-ALPRAZOLAM.

Des *crises épileptiques* attribuables à MYLAN-ALPRAZOLAM ont été observées après l'arrêt du traitement ou la réduction de la dose chez 8 des 1980 patients atteints de trouble panique ou ayant reçu des doses de MYLAN-ALPRAZOLAM de plus de 4 mg/jour pendant plus de 3 mois dans le cadre d'essais cliniques. Cinq de ces crises se sont produites à la suite d'une réduction rapide des doses ou de l'arrêt d'un traitement comportant des doses quotidiennes de 2 à 10 mg. Trois de ces crises se sont produites dans des situations où il était impossible de les lier directement à une réduction de dose ou à un arrêt brusque du traitement. Dans l'un de ces cas, la crise s'est produite après l'élimination d'une seule dose de 1 mg faisant suite à une diminution progressive par paliers de 1 mg tous les 3 jours, à partir d'une dose initiale de 6 mg. Dans les deux autres cas, le lien entre la crise et la diminution progressive du traitement est indéterminé, les deux patients ayant reçu des doses de 3 mg/jour avant la crise. La durée de l'utilisation de MYLAN-ALPRAZOLAM dans les 8 cas susmentionnés s'échelonnait entre 4 et 22 semaines. On a signalé volontairement des cas de crises apparemment associées à une réduction progressive des doses de MYLAN-ALPRAZOLAM. Le risque de crises d'épilepsie semble plus élevé entre 24 et 72 heures après l'arrêt du traitement (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*, Posologie recommandée et réglage posologique – Arrêt du traitement *et RÉACTIONS INDÉSIRABLES* – Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Symptômes interdoses dans le traitement du trouble panique

Symptômes interdoses : L'anxiété matinale et l'apparition de symptômes d'anxiété entre les doses de MYLAN-ALPRAZOLAM ont été signalées chez des personnes atteintes de trouble panique prenant les doses d'entretien recommandées de MYLAN-ALPRAZOLAM. Ces symptômes peuvent signaler le début d'une tolérance ou un intervalle entre les doses qui est plus long que la durée d'action clinique de la dose administrée. Dans les deux cas, on estime que la dose prescrite ne suffit pas à maintenir les concentrations plasmatiques nécessaires pour prévenir les symptômes de rechute, de rebond ou de sevrage pendant toute la durée de l'intervalle séparant les doses. Dans une telle situation, il est recommandé de conserver la même dose quotidienne, mais de la diviser en fractions plus nombreuses (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Troubles mentaux

Dépression et suicide : Les troubles liés à la panique ont été associés à d'importants troubles dépressifs primaires et secondaires et à des taux accrus de suicide chez les patients non traités. Ainsi, lors de l'administration de doses élevées de MYLAN-ALPRAZOLAM à des patients souffrant de troubles liés à la panique, il faut exercer les mêmes précautions que lors de l'administration d'un médicament psychotrope à des patients traités pour une dépression ou ayant des tendances suicidaires, soit prescrire la plus faible quantité possible de comprimés MYLAN-ALPRAZOLAM, conformément aux bonnes pratiques de prise en charge.

Manie : Des épisodes d'hypomanie et de manie ont été associés à la prise de alprazolam chez des patients atteints de dépression. Des cas d'hypomanie ou de manie d'apparition nouvelle ont également été signalés durant un traitement par l'alprazolam chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents de troubles psychiatriques importants et ne prenaient pas d'autres médicaments.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique : En présence d'une insuffisance hépatique, commencer le traitement avec des doses très faibles et augmenter la posologie en tenant compte de la capacité résiduelle de l'organe affecté. Une étroite surveillance et des contrôles périodiques de laboratoire sont nécessaires (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Fonction rénale

Insuffisance rénale : En présence d'une insuffisance rénale, commencer le traitement avec des doses très faibles et augmenter la posologie en tenant compte de la capacité résiduelle de l'organe affecté. Une étroite surveillance et des contrôles périodiques de laboratoire sont nécessaires (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'emploi de MYLAN-ALPRAZOLAM n'est pas recommandé durant la grossesse.

Effets tératogènes : Les benzodiazépines peuvent nuire au fœtus. En raison de l'expérience acquise avec d'autres agents de la classe des benzodiazépines, on présume que l'administration de l'alprazolam durant le premier trimestre de la grossesse entraîne une augmentation du risque accru d'anomalies congénitales. Comme le recours à l'alprazolam est rarement urgent, son emploi est rarement justifié chez la femme apte à concevoir. S'il faut y recourir, on doit avertir la patiente de consulter son médecin si elle désire devenir enceinte ou croit l'être, car les risques pour le fœtus commandent l'arrêt du traitement (*voir TOXICOLOGIE*).

Effets non tératogènes : Il convient de noter que l'enfant né d'une mère recevant des benzodiazépines risque de présenter quelques symptômes de sevrage pendant la période postnatale. De plus, on a signalé des problèmes respiratoires et une certaine flaccidité chez des enfants nés de mères ayant reçu des benzodiazépines à la fin du troisième trimestre de la grossesse ou pendant le travail.

L'effet de MYLAN-ALPRAZOLAM sur le travail et l'accouchement n'a pas été déterminé.

Femmes qui allaitent : Chez le rat, l'alprazolam et ses métabolites sont retrouvés dans le lait. Les benzodiazépines, y compris l'alprazolam, se retrouvent également dans le lait humain, en faibles concentrations. Par conséquent, il faut s'abstenir d'allaiter durant un traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-ALPRAZOLAM n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans; par conséquent, l'emploi de ces médicaments n'est pas recommandé chez cette population de patients (*voir TOXICOLOGIE*).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Même avec de faibles doses, les personnes âgées ou affaiblies sont plus sensibles aux effets neurodépresseurs des benzodiazépines sur le SNC, lesquels se manifestent par de l'ataxie, une sédation excessive et de l'hypotension. La prudence est donc de rigueur, particulièrement si une baisse de la tension artérielle risque de causer des complications cardiaques. Pour éviter une hypersédation, des troubles neurologiques et d'autres réactions indésirables, les doses initiales seront faibles et les augmentations, faites par paliers et adaptées à la tolérance individuelle (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Populations particulières – Personnes âgées et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique*).

Emploi en présence d'une affection concomitante

Il est recommandé d'administrer la dose la plus faible possible, afin de prévenir l'ataxie et l'hypersédation, lesquelles peuvent être particulièrement problématiques chez les patients âgés ou affaiblis (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). Les précautions habituelles doivent être prises lorsqu'on traite des patients dont la fonction rénale, hépatique ou pulmonaire est altérée. De rares cas de décès ont été signalés peu de temps après l'amorce d'un traitement par alprazolam chez des patients qui souffraient d'une maladie pulmonaire grave. Une diminution du taux d'élimination systémique de l'alprazolam (p. ex., augmentation de la demi-vie plasmatique) a été observée chez des patients atteints d'une maladie hépatique alcoolique de même que chez des patients obèses traités par alprazolam (*voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des numérations globulaires et des contrôles périodiques de la fonction hépatique sont recommandés lors de traitements répétés par MYLAN-ALPRAZOLAM.

Renseignements destinés aux patients

Afin d'assurer l'utilisation sécuritaire et efficace de MYLAN-ALPRAZOLAM, le médecin doit fournir les conseils suivants au patient.

1. Votre médecin doit être informé de vos habitudes de consommation d'alcool ou des médicaments que vous prenez actuellement, y compris ceux que vous achetez sans ordonnance. De façon générale, il est déconseillé de consommer de l'alcool durant la prise de benzodiazépines.
2. Ce produit ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Par conséquent, prévenez votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous êtes enceinte ou encore si vous le devenez pendant votre traitement.
3. Avisez votre médecin si vous allaitez.
4. Attendez de voir comment vous réagissez au médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine potentiellement dangereuse, etc.

5. N'augmentez jamais la dose parce que vous croyez que le médicament « n'est plus efficace » sans d'abord consulter votre médecin. Même lorsqu'elles sont utilisées conformément aux recommandations, les benzodiazépines peuvent entraîner une dépendance psychologique et/ou physique.
6. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament de façon abrupte ni en diminuer la dose sans consulter votre médecin, car vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage.
7. Pour certains patients, il peut être très difficile d'arrêter le traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM en raison d'une dépendance psychologique et physique intense. Des symptômes liés à l'arrêt du traitement, y compris des convulsions, peuvent survenir, quelle que soit la dose utilisée, mais le risque est plus important avec l'emploi prolongé de doses supérieures à 4 mg/jour, particulièrement si l'on cesse de prendre le médicament trop brusquement. Il est important que vous consultiez votre médecin pour savoir comment arrêter votre traitement de façon sûre. Cesser le traitement de la bonne manière contribuera à diminuer le risque de réactions de sevrage, qui peuvent être légères, mais aussi plus graves, comme des crises convulsives.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables de MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam), le cas échéant, s'observent généralement au début du traitement et disparaissent habituellement dès l'arrêt du traitement ou la diminution de la posologie.

Comme les autres benzodiazépines, l'alprazolam peut produire des réactions paradoxales, par exemple excitation, agitation, rage, comportement agressif ou hostile, spasticité musculaire accrue, troubles du sommeil, hallucinations et autres troubles comportementaux. Ces réactions paradoxales sont rares et surviennent de façon aléatoire. En leur présence, il faut mettre fin au traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les données présentées dans les tableaux suivants sont des estimations de la fréquence des événements cliniques indésirables survenus chez des patients qui ont participé à des études cliniques dans les conditions suivantes :

- Tableau sur les troubles anxieux : études cliniques relativement courtes (4 semaines), contrôlées par placebo avec posologie maximale de 4 mg/jour de alprazolam (pour le traitement des troubles anxieux ou le soulagement à court terme des symptômes de l'anxiété);
- Tableau sur le trouble panique : études cliniques contrôlées par placebo à court terme (maximum de 10 semaines) à posologie maximale de 10 mg/jour de alprazolam chez des patients souffrant de trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

TROUBLES ANXIEUX

Fréquence des symptômes associés au traitement			
% de cas signalés par les patients			
Système	Symptôme	Alprazolam N=565	Placebo N = 505
Système nerveux central	Somnolence	41,0	21,6
	Sensation ébrieuse	20,8	19,3
	Dépression	13,9	18,1
	Céphalées	12,9	19,6
	Confusion	9,9	10,0
	Insomnie	8,9	18,4
	Nervosité	4,1	10,3
	Syncope	3,1	4,0
	Étourdissements	1,8	0,8
	Acathisie	1,6	1,2
Gastro-intestinal	Sécheresse buccale	14,7	13,3
	Constipation	10,4	11,4
	Diarrhée	10,1	10,3
	Nausées/vomissements	9,6	12,8
	Salivation accrue	4,2	2,4
Cardiovasculaire	Tachycardie/palpitations	7,7	15,6
	Hypotension	4,7	2,2
Sensoriel	Vision brouillée	6,2	6,2
Musculosquelettique	Rigidité	4,2	5,3
	Tremblements	4,0	8,8
Cutané	Dermatite/allergie	3,8	3,1
Autre	Congestion nasale	7,3	9,3
	Gain pondéral	2,7	2,7
	Perte de poids	2,3	3,0

TROUBLE PANIQUE

Fréquence des symptômes associés au traitement			
% de cas signalés par les patients			
Système	Symptôme	Alprazolam N=1388	Placebo N = 1231
Système nerveux central	Somnolence	76,8	42,7
	Fatigue et épuisement	48,6	42,3
	Trouble de la coordination	40,1	17,9
	Irritabilité	33,1	30,1
	Trouble de la mémoire	33,1	22,1
	Sensation ébrieuse/étourdissements	29,8	36,9
	Insomnie	29,4	41,8
	Céphalées	29,2	35,6
	Trouble cognitif	28,8	20,5
	Dysarthrie	23,3	6,3
	Anxiété	16,6	24,9
	Mouvement involontaire anormal	14,8	21,0
	Diminution de la libido	14,4	8,0
	Dépression	13,8	14,0
	État confusionnel	10,4	8,2
	Contractions musculaires	7,9	11,8
	Augmentation de la libido	7,7	4,1
	Modification de la libido (non précisée)	7,1	5,6
	Faiblesse	7,1	8,4
	Troubles du tonus musculaire	6,3	7,5
	Syncope	3,8	4,8
	Acatheisie	3,0	4,3
	Agitation	2,9	2,6
	Désinhibition	2,7	1,5
	Paresthésie	2,4	3,2
	Volubilité	2,2	1,0
	Perturbations vasomotrices	2,0	2,6
	Déréalisation	1,9	1,2
	Anomalies oniriques	1,8	1,5
	Peur	1,4	1,0
Sensation de chaleur	1,3	0,5	
Gastro-intestinal	Salivation réduite	32,8	34,2
	Constipation	26,2	15,4
	Nausées/vomissements	22,0	31,8
	Diarrhée	20,6	22,8
	Gêne abdominale	18,3	21,5
	Salivation accrue	5,6	4,4
Cardio-respiratoire	Congestion nasale	17,4	16,5
	Tachycardie	15,4	26,8
	Douleurs thoraciques	10,6	18,1
	Hyperventilation	9,7	14,5
	Infection des voies aériennes supérieures	4,3	3,7

Fréquence des symptômes associés au traitement % de cas signalés par les patients			
Système	Symptôme	Alprazolam N=1388	Placebo N = 1231
Sensoriel	Vision brouillée	21,0	21,4
	Acouphène	6,6	10,4
Musculosquelettique	Crampes musculaires	2,4	2,4
	Raideur musculaire	2,2	3,3
Cutané	Transpiration	15,1	23,5
	Éruption cutanée	10,8	8,1
Autre	Augmentation de l'appétit	32,7	22,8
	Diminution de l'appétit	27,8	24,1
	Gain pondéral	27,2	17,9
	Perte de poids	22,6	16,5
	Difficultés de la miction	12,2	8,6
	Troubles menstruels	10,4	8,7
	Dysfonctionnement sexuel	7,4	3,7
	OEdème	4,9	5,6
	Incontinence	1,5	0,6
	Infection	1,3	1,7

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Outre les événements indésirables relativement courants (fréquence > 1 %) énumérés dans les tableaux, les événements suivants ont été associés à l'alprazolam et à d'autres benzodiazépines : crises d'épilepsie, perte de coordination, troubles de la concentration, troubles de mémoire/amnésie passagère, hallucinations, dépersonnalisation, dysgueusie, dystonie, irritabilité, anorexie, fatigue, somnolence, difficultés d'élocution, faiblesse musculosquelettique, modification de la libido, menstruation irrégulière, incontinence, rétention d'urine, dysfonctionnement hépatique, élévation des taux des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse, prurit, diplopie et hyperprolactinémie. On a signalé de rares cas d'augmentation de la pression intra-oculaire.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Divers effets indésirables ont été associés à la prise de MYLAN-ALPRAZOLAM depuis sa mise sur le marché. La majorité des réactions ont été signalées au moyen d'un système de déclaration volontaire. Vu la nature spontanée des déclarations et l'absence de témoins, il est impossible de confirmer l'existence d'un lien entre le traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM et ces manifestations, à savoir : abus de médicament, dépendance au médicament, syndrome de sevrage médicamenteux, troubles gastro-intestinaux, hypomanie, manie, hépatite, oedème angioneurotique, oedème périphérique, élévation des taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, gynécomastie, galactorrhée, agressivité, colère, troubles de la libido, hyperactivité psychomotrice, dystonie, déséquilibre du système nerveux autonome, dermatite et réaction de photosensibilité.

Dans certains signalements spontanés d'effets comportementaux indésirables, tels excitation, agitation, trouble de la concentration, confusion et hallucinations, les patients avaient reçu

simultanément d'autres médicaments agissant sur le SNC ou présentaient des affections psychiatriques sous-jacentes. Chez les patients ayant des troubles de la personnalité ou des antécédents de comportement violent ou agressif, d'abus d'alcool ou de toxicomanie, le risque est plus élevé. Des cas d'irritabilité, d'hostilité et de pensées envahissantes ont été signalés à la suite de l'arrêt du traitement avec l'alprazolam chez des patients en état de stress post-traumatique.

Des convulsions ont été signalées lors de l'arrêt du traitement chez des patients recevant uniquement MYLAN-ALPRAZOLAM.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments agissant sur le SNC

Les benzodiazépines, y compris l'alprazolam, risquent de potentialiser les effets d'autres médicaments psychotropes, dont l'alcool, les narcotiques, les barbituriques, les antihistaminiques ou les anticonvulsivants, ou de produire des effets neurodéresseurs supplémentaires si elles sont administrées en association avec ce type de médicament. Avant d'associer MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) à un autre médicament agissant sur le SNC, il importe donc d'étudier soigneusement l'action pharmacologique de ce produit pour éviter le risque d'effets additifs ou de potentialisation. Prévenir les patients à ce sujet et leur déconseiller la consommation d'alcool durant le traitement au MYLAN-ALPRAZOLAM.

Opioides

En raison d'effets déresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris MYLAN-ALPRAZOLAM, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma ou de mort. Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates et administrer les plus petites doses possible des deux médicaments durant la période la plus courte possible. Il faut également surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines).

Interactions pharmacocinétiques

Inhibiteurs de la CYP3A

L'alprazolam peut entraîner des interactions pharmacocinétiques lorsqu'il est administré en même temps que d'autres médicaments qui interfèrent avec son métabolisme. Les composés qui inhibent certains enzymes hépatiques (en particulier la CYP3A4) peuvent augmenter la concentration sérique d'alprazolam et renforcer son action. Des données provenant d'études cliniques sur l'alprazolam, d'études in vitro sur ce même produit et d'études cliniques sur des produits subissant le même type de métabolisme que l'alprazolam fournissent la preuve d'interactions médicamenteuses d'importance variable et d'interactions possibles entre l'alprazolam et un certain nombre de médicaments.

Antifongiques

Le kétoconazole et l'itraconazole sont des inhibiteurs puissants de la CYP3A. L'administration concomitante d'alprazolam et de kétoconazole, d'itraconazole et d'autres antifongiques azolés est déconseillée (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Cette recommandation se fonde sur des données résultant d'études sur les interactions entre des benzodiazépines subissant un métabolisme similaire à celui de l'alprazolam (triazolam et midazolam) et le kétoconazole et l'itraconazole. Par ailleurs, une étude *in vitro* a montré que le kétoconazole est un inhibiteur puissant du métabolisme de l'alprazolam.

On recommande d'être prudent et d'envisager une réduction de la dose lorsque l'alprazolam est administré en même temps que la néfazodone, la fluvoxamine ou la cimétidine.

Néfazodone

Lorsque MYLAN-ALPRAZOLAM (1 mg 2 f.p.j.) était administré en même temps que la néfazodone (200 mg 2 f.p.j.) à l'état d'équilibre, le pic de concentration, l'ASC et la demi-vie de MYLAN-ALPRAZOLAM étaient augmentés par un facteur de 2 environ. La concentration plasmatique de la néfazodone n'était pas modifiée par l'administration de MYLAN-ALPRAZOLAM, mais le taux plasmatique de son métabolite mCPP était augmenté. L'administration concomitante de MYLAN-ALPRAZOLAM et de néfazodone a également été associée à une exagération du ralentissement psychomoteur, dont on pense qu'elle est due à une élévation du taux plasmatique de MYLAN-ALPRAZOLAM.

Lorsque MYLAN-ALPRAZOLAM est administré en même temps que la néfazodone, il faut parfois diminuer la posologie de MYLAN-ALPRAZOLAM; il n'est pas nécessaire d'ajuster celle de la néfazodone. Les interactions de ces 2 produits à fortes doses, comme c'est le cas des posologies élevées de MYLAN-ALPRAZOLAM utilisées dans le traitement du trouble panique, n'ont pas fait l'objet d'études.

Fluvoxamine

Lorsque l'alprazolam (1 mg) était administré en même temps que la fluvoxamine (50 mg 1 f.p.j. pendant 3 jours, puis 100 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours), son ASC était augmentée d'environ 100 %, sa C_{max} d'environ 50 %, et sa demi-vie plasmatique passait de 19,8 heures à 33,9 heures. La C_{max} et l'ASC de la fluvoxamine étaient diminuées d'environ 25 %. Après 10 jours, on a noté une baisse notable des résultats aux tests psychomoteurs.

Cimétidine

On a administré à des volontaires en bonne santé une dose unique de 1 mg d'alprazolam avec et sans cimétidine (300 mg) toutes les 6 heures. La cimétidine a entravé significativement la clairance de l'alprazolam, prolongé sa demi-vie et réduit significativement sa clairance métabolique totale (1,05 contre 1,66 mL/min/kg). L'administration concomitante d'alprazolam et de cimétidine a entraîné une augmentation d'environ 100 % de la C_{max} de l'alprazolam, ainsi qu'une augmentation statistiquement significative de son ASC. La demi-vie plasmatique de l'alprazolam est passée de 12,2 heures à 14,2 heures.

Contraceptifs oraux

On a étudié l'effet des contraceptifs oraux sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 1 mg d'alprazolam chez des femmes en bonne santé. La clairance de l'alprazolam était plus faible chez les femmes prenant des contraceptifs oraux (0,95 mL/min/kg) que dans le groupe témoin (1,21 mL/min/kg), et sa demi-vie était prolongée (12,4 heures contre 9,6 heures). La prudence s'impose lors de l'administration concomitante d'alprazolam et de contraceptifs oraux.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

Les interactions entre l'alprazolam et les inhibiteurs de la protéase du VIH (comme le ritonavir) sont complexes et fonction du temps. L'administration de faibles doses de ritonavir inhibe de façon importante la clairance de l'alprazolam, ce qui se traduit par un prolongement de sa demi-vie d'élimination et une accentuation de ses effets cliniques. Même si l'induction de l'isoenzyme CYP3A observée lors de l'exposition prolongée au ritonavir vient contrebalancer cette inhibition, il faut régler la dose d'alprazolam ou cesser l'administration de ce produit pendant le traitement par le ritonavir.

Inducteurs de la CYP3A

Carbamazépine

On a observé une interaction pharmacocinétique entre l'alprazolam et la carbamazépine; la concentration d'alprazolam diminuait notablement après le début d'un traitement avec de la carbamazépine. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'alprazolam et la phénytoïne.

Autres médicaments

Imipramine et désipramine

Les concentrations plasmatiques d'imipramine et de désipramine à l'état d'équilibre auraient augmenté en moyenne de 31 % et de 20 %, respectivement, à la suite de l'administration simultanée de comprimés d'alprazolam à des doses pouvant atteindre 4 mg/jour. L'importance clinique de ces changements demeure inconnue.

Warfarine

Trois doses de 0,5 mg d'alprazolam par jour, pendant 14 jours, n'ont pas affecté le temps de prothrombine ni les taux plasmatiques de warfarine chez des volontaires de sexe masculin ayant reçu de la warfarine sodique par voie orale.

On recommande d'être prudent lorsqu'on administre l'alprazolam en même temps que la fluoxétine, le propoxyphène, le diltiazem ou des macrolides (antibiotiques), comme l'érythromycine ou la troléandomycine.

Digoxine

On a signalé des cas d'élévation de la concentration de digoxine par suite de l'administration concomitante d'alprazolam et de digoxine, en particulier chez les personnes âgées (> 65 ans). Par conséquent, il faut surveiller les patients qui reçoivent de l'alprazolam et de la digoxine afin de déceler tout signe ou symptôme de toxicité lié à cette dernière.

Interactions médicament-aliment

Ne jamais prendre d'alcool pendant le traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM (voir

Médicaments agissant sur le SNC *ci-dessus*).

Effets du médicament sur le style de vie

Conduite d'un véhicule et activités dangereuses : Avertir les patients qu'avec alprazolam, comme d'ailleurs avec tout médicament neurodépresseur, il ne faut pas s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale, un bon jugement et de la coordination physique, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, particulièrement au cours de la période d'ajustement posologique et jusqu'à ce qu'il ait été déterminé que le médicament ne cause pas, chez eux, somnolence ou étourdissements.

Alcool et autres médicaments dépresseurs du SNC : Ne jamais prendre d'alcool ni de neurodépresseurs pendant le traitement par alprazolam.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Pour un traitement optimal, individualiser la posologie. Comme le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement, utiliser la plus petite dose efficace possible, le moins longtemps possible, et réévaluer fréquemment la nécessité de poursuivre le traitement. En général, la dose à administrer est relativement plus faible chez les patients n'ayant jamais reçu de psychotropes que chez ceux qui ont déjà pris des sédatifs légers, des antidépresseurs ou des hypnotiques.

Posologie recommandée et réglage posologique

Troubles anxieux

Adultes

Au début, l'adulte reçoit 0,25 mg de MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam), 2 ou 3 f.p.j. Si nécessaire, augmenter la dose par paliers de 0,25 mg, selon la gravité des symptômes et la réaction du patient au traitement. On recommande d'augmenter d'abord la dose du coucher plutôt que les doses prises durant la journée. L'angoisse très intense peut impliquer l'utilisation de plus fortes doses initiales. La posologie optimale est celle qui permet de soulager les symptômes d'anxiété excessive sans altérer les fonctions mentales et motrices. Dans les cas exceptionnels, elle peut être portée au maximum de 3 mg/jour, en prises fractionnées.

Personnes âgées ou affaiblies :

Le principe général visant à prescrire la plus petite dose efficace possible doit être respecté, en particulier chez les personnes âgées ou affaiblies, de sorte à Monographie de XANAX Page 21 de 39 prévenir l'ataxie et l'hypersédation. La posologie initiale est de 0,125 mg, 2 ou 3 f.p.j. Elle peut graduellement être augmentée, au besoin, selon la tolérance et la réaction au traitement. Les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles aux effets des benzodiazépines.

Insuffisance rénale ou hépatique : Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la dose habituelle est de 0,125 mg à 0,25 mg, 2 ou 3 f.p.j. Elle peut être augmentée progressivement, au besoin, si elle est tolérée.

Trouble panique

La dose initiale habituelle est de 0,5 mg à 1 mg au coucher, ou de 0,5 mg, 3 f.p.j. Elle doit être ajustée jusqu'à ce que le patient ne présente plus de crises de panique. Ne pas augmenter la dose de plus de 1 mg tous les 3 ou 4 jours. Pour réduire les symptômes éventuels entre chaque crise, dont la survenue suggère une concentration plasmatique insuffisante, utiliser la même dose, mais avec un schéma posologique comportant 3 ou 4 prises quotidiennes.

Lors d'essais contrôlés visant à établir l'efficacité de MYLAN-ALPRAZOLAM dans le traitement du trouble panique, on a utilisé des doses de 1 à 10 mg/jour. La posologie moyenne employée a été d'environ 5 ou 6 mg/jour. Parmi les quelque 1700 patients ayant participé au programme, environ 300 ont reçu des doses de MYLAN-ALPRAZOLAM maximales de plus de 7 mg/jour, et environ 100 d'entre eux ont reçu des doses maximales de plus de 9 mg/jour. Quelques patients ont eu besoin de 10 mg/jour pour obtenir un soulagement adéquat.

Étant donné que le trouble panique nécessite souvent l'administration de doses quotidiennes de MYLAN-ALPRAZOLAM de plus de 3 mg, le risque de rebond ou de symptômes de sevrage chez ces patients peut être plus élevé que chez ceux traités pour l'anxiété (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Symptômes de sevrage et de rebond dans le traitement du trouble panique*).

On ignore encore la durée nécessaire du traitement du trouble panique. Après une période prolongée sans crise de panique, on peut tenter un arrêt progressif du traitement, sous surveillance.

Arrêt du traitement

Pour mettre fin au traitement des patients recevant MYLAN-ALPRAZOLAM, il faut réduire la posologie lentement, conformément à la pratique médicale courante. Il est recommandé de ne pas réduire la posologie quotidienne de MYLAN-ALPRAZOLAM de plus de 0,5 mg tous les 3 jours. Pour certains patients, la réduction doit se faire encore plus lentement. Une diminution de 0,5 mg toutes les 2 ou 3 semaines est plus appropriée si la posologie quotidienne est de 6 mg ou plus, même si le traitement n'a duré que quelques mois. Une fois la dose quotidienne réduite à 2 mg, la réduction subséquente doit se faire par paliers de 0,25 mg, toutes les 2 ou 3 semaines. Les essais n'ont pas permis de déterminer avec certitude la capacité des patients de cesser le traitement après l'administration à long terme de alprazolam (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dépendance/tolérance*).

SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage de MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) accroît son activité pharmacologique, soit les effets neurodépresseurs qui se manifestent, à différentes intensités, par de la somnolence, de la confusion, des difficultés d'élocution, des troubles de la coordination, un amoindrissement des réflexes, une dépression respiratoire et le coma.

Comme pour n'importe quel autre surdosage, il faut tenir compte du fait que plusieurs agents peuvent être en cause.

Les séquelles graves sont rares, à moins de l'administration concomitante d'autres médicaments et/ou d'éthanol. Des décès ont été associés à des surdosages d'alprazolam et d'autres benzodiazépines, utilisés seuls. On a aussi signalé des surdosages fatals chez des patients qui avaient associé une benzodiazépine, par exemple l'alprazolam, à l'alcool; les taux d'alcool mesurés chez certains de ces patients étaient inférieurs aux taux habituellement observés lors de décès dus à l'alcool.

Traitement :

Si la personne est pleinement consciente, la faire vomir. Surveiller les signes vitaux et appliquer les mesures générales de soutien. Effectuer un lavage gastrique dès que possible. Administration éventuelle de liquides intraveineux et maintien du fonctionnement des voies aériennes.

Les expériences animales indiquent que des doses intraveineuses massives d'alprazolam peuvent causer un collapsus cardio-pulmonaire. Ceci a pu être inversé par le respirateur à pression positive et une perfusion intraveineuse de lévarténol. Ces expériences ont également révélé que l'hémodialyse et la diurèse forcée sont probablement de peu d'utilité.

Le traitement du surdosage consiste essentiellement à soutenir les fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

Le flumazénil, un antagoniste des récepteurs benzodiazépiniques, peut servir d'adjuvant au rétablissement des fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'alprazolam, un analogue des triazolobenzodiazépines 1-4, se lie avec une forte affinité au complexe récepteur des benzodiazépines et de l'acide gamma-aminobutyrique. Des preuves considérables indiquent que les actions pharmacologiques/thérapeutiques centrales de l'alprazolam sont liées à l'interaction avec ce complexe récepteur.

Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'homme, les doses orales sont bien absorbées. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses : pour les posologies entre 0,5 et 3 mg, les concentrations de pointe varient entre 8 et 37 ng/mL. La demi-vie d'élimination moyenne de l'alprazolam est d'environ 11 heures chez les adultes en santé. Après des doses multiples, administrées 3 fois par jour, l'équilibre dynamique est atteint en 7 jours ou moins

Biotransformation / Excrétion

Chez l'homme, l'alprazolam subit une biotransformation importante, principalement sous l'effet de la CYP3A4. L'alprazolam se dégrade principalement par oxydation, entraînant la formation des métabolites primaires : l'alpha-hydroxy-alprazolam et un dérivé benzophénonique. Le métabolite alpha-hydroxy est ensuite transformé en déméthylalprazolam. Les métabolites alpha-hydroxy et déméthylalprazolam sont actifs, et leur demi-vie semble similaire à celle du produit, mais ils ne se retrouvent qu'en faibles quantités dans le plasma. L'urine est la principale voie d'excrétion des métabolites de l'alprazolam.

Populations particulières et états pathologiques

Le tableau ci-dessous résume quelques-uns des paramètres pharmacocinétiques observés chez des adultes et des personnes âgées en bonne santé (âge moyen de 70 ans, variant entre 62 et 78), ainsi que chez des sujets souffrant d'obésité ou d'insuffisance hépatique ou rénale. La clairance a diminué et les demi-vies ont augmenté chez toutes les populations de patients spéciaux, à l'exception des patients sous hémodialyse. La concentration plasmatique de pointe était atteinte plus tardivement chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et ceux sous DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire).

Pharmacocinétique de l'alprazolam chez les populations de patients spéciaux après l'administration de doses orales uniques. Les valeurs présentées sont des moyennes, les valeurs entre parenthèses étant les limites.						
Paramètre	Populations de patients					
	Adultes	Personnes âgées	Obèses	Maladie hépatique liée à l'alcool	Insuffisance rénale dépassée	
					Hémodialyse	DPCA^a
Nombre	16	16	12	17	7	5
Dose (mg)	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5
C _{max} (ng/mL)	17,9 (8,5-29,5)	22,9 (12,4 -36,3)	Pas de résultats	17,3 (8,6-26,0)	8,1 (5,9-14,4)	8,6 (6,8-10,5)
T _{max} (h)	1,6 (0,25-6,0)	0,9 (0,5-2,0)	Pas de résultats	3,3 (0,5-8,0)	1,1 (0,5-2,0)	3,0 (0,5-6,0)
C ₁ (mL/m in/kg)	1,33 (0,90-2,23)	0,86 (0,40-1,84)	0,59 (Non disponible)	0,56 (0,17-1,46)	Pas de résultats	Pas de résultats
t _{1/2} (h)	11,0 (6,3-15,8)	16,3 (9,0-26,9)	21,8 (9,9-40,5)	19,7 (5,8-65,3)	11,2 (7,1-19,1)	19,2 (8,8-33,8)
Fraction	29,0	29,8	30,3	23,2	27,6	30,9

plasmatique non liée (%)	(25,0-32,8)	(25,0-35,4)	(26,4-35,4)	(16,9-32,8)	(22,7-30,7)	(28,0-34,2)
--------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

^a DPCA :	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
C _{max} :	Concentration plasmatique de pointe
T _{max} :	Délai d'obtention de la concentration de pointe
C ₁ :	Clairance totale
t _{1/2} :	Demi-vie d'élimination

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

MYLAN-ALPRAZOLAM peut être conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15°C et 30°C).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DISPONIBILITÉ DE PRÉSENTATION

MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) est disponible en comprimé dosé à 0,25 mg (blanc, ovale, convexe, portant les inscriptions « AL », une rainure et « 0.25 » sur un côté et la lettre « G » sur l'autre; en comprimé dosé à 0,5 mg (orange pâle, ovale, convexe, portant les inscriptions « AL », une rainure et « 0.5 » sur un côté et la lettre « G » sur l'autre); en comprimé dosé à 1 mg (mauve, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AL/1.0 » sur un côté et « G » sur l'autre) et en comprimé dosé à 2 mg (blanc, oblong, à bord biseauté, portant les inscriptions « /A/L/ » sur un côté et « /G/2/ » sur l'autre).

Tous les comprimés sont disponibles en flacon de 100 comprimés et les comprimés dosés à 0,25 mg et à 0,5 mg sont disponibles en flacon de 1 000 comprimés.

COMPOSITION

MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) en comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg contient de l'alprazolam comme ingrédient actif et les ingrédients médicinaux suivants : Amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique, benzoate de sodium, cellulose microcristalline, providone, docusate de sodium, lactose, dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium.

De plus, le comprimé dosé à 0,5 mg contient du jaune soleil FCF et le comprimé dosé à 1 mg, de la laque d'aluminium érythrosine et de la laque d'aluminium carmin d'indigo.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

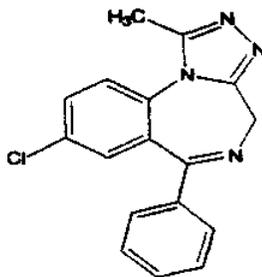
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Alprazolam

Dénomination chimique : (1) 4H-[1,2,4]Triazolo[4,3- α][1,4]benzodiazépine, 8-chloro-1-méthyl-6-phényl-;

(2) 8-chloro-1-méthyl-6-phényl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazépine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₇H₁₃ClN₄

Masse moléculaire : 308,76

Description : L'alprazolam est une poudre cristalline blanche, soluble dans le méthanol et l'éthanol, mais pratiquement insoluble dans l'eau. Son point de fusion est de 225 à 231 °C.

ESSAIS CLINIQUE

Lors d'un essai de 8 semaines, contrôlé par placebo, auprès de 526 patients ayant reçu un diagnostic de trouble panique avec ou sans agoraphobie, l'alprazolam, à des doses quotidiennes de 1 à 10 mg (dose quotidienne moyenne de $5,7 \pm 2,27$ mg à la fin de la période de traitement) a été efficace pour éliminer ou atténuer les crises de panique et réduire l'évitement phobique.

ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ :

Une étude a été menée pour comparer la biodisponibilité d'une dose unique de MYLAN-ALPRAZOLAM (alprazolam) en comprimé dosé à 0,5 mg avec celle de MYLAN-ALPRAZOLAM®. Il s'agissait d'une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, de type croisé avec inversion du traitement menée auprès de volontaires à jeun. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 2.1 TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Alprazolam (2 x 0.5 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V. %)				
Paramètre	À l'étude**	Produit de référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance #
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	261,88 268,10 (22,7)	251,94 256,87 (21,3)	103,95	99,07 – 109,06
**ASC _{inf} (ng.h/mL)	287,33 296,88 (27,4)	275,58 283,75 (26,9)	104,26	99,16 – 109,64
C _{max} (ng/mL)	18,56 18,984 (22,1)	17,92 18,156 (16,9)	104,56	97,24 – 111,88
*T _½ (h)	13,51 (24,6)	13,23 (25,5)	-	-
*T _{max} (h)	1,29 (56,9)	1,45 (57,4)	-	-

* exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV %)

**MYLAN-ALPRAZOLAM 0.5 mg

[†] Marque de référence MYLAN-ALPRAZOLAM, fabriquée par Upjohn Company of Canada

Intervalle de confiance à 90 %

PHARMACOLOGIE

L'activité anxiolytique de l'alprazolam a été démontrée à l'aide de différentes épreuves effectuées sur la souris, le rat, le chat et le singe. Malgré sa ressemblance au diazépam, au point de vue qualitatif, l'alprazolam est généralement 3 à 5 fois plus puissant. Chez la souris, il a prolongé la survie hypoxique, donné un nombre plus bas d'animaux se cabrant en champ libre et calmé le comportement agressif induit par la stimulation électrique ou par l'isolement. L'alprazolam a antagonisé les convulsions provoquées, chez la souris, le rat et le chat, par des doses de pentétilazol. Il a atténué le comportement conflictuel chez le rat et, chez des rats stressés, il a fait baisser le taux plasmatique de corticostéroïdes. Chez le chat et le singe, il a produit une plus grande activité des ondes bêta de l'EEG, similaire au diazépam.

Pour toutes les espèces animales testées, l'effet neurodéresseur de l'alprazolam a produit une relaxation. Cet effet, obtenu avec un grand nombre de doses différentes, a donné des courbes dose-réponse extrêmement plates. Sauf à doses quasi-létales, les mesures physiologiques comme la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la température corporelle sont restées pratiquement inchangées.

Chez la souris, l'alprazolam a potentialisé l'action du pentobarbital, du chlorprothixène, de l'éthanol et du γ -butyrolactone. Chez le singe, des doses produisant une incoordination motrice évidente ont provoqué le sommeil.

Comme pour toute benzodiazépine, de fortes doses d'alprazolam administrées continuellement à des rats et à des souris ont causé une dépendance physique directe. Les propriétés de renforcement étaient faibles, mais mesurables, et la dépendance croisée chez les animaux phénobarbital-dépendants était très faible.

L'alprazolam a augmenté la toxicité des substances suivantes chez la souris : glutéthimide, méthaqualone, pentobarbital, chlorpromazine, thioridazine, phénytoïne et D-amphétamine. Il n'a pas pu être éliminé par hémodialyse, chez des chiens néphrectomisés.

Cette substance a facilement pénétré le SNC des souris et des rats. Elle n'a exercé aucun effet apparent sur le système cholinergique. Les concentrations cérébrales de dopamine et de sérotonine étaient à peine plus élevées chez les souris traitées à l'alprazolam. L'inhibition de la synthèse des catécholamines a ralenti l'utilisation de la dopamine. L'alprazolam a diminué l'incorporation de la tyrosine dans la dopamine et la norépinéphrine cérébrale de rats.

Les études cardio-pulmonaires effectuées sur le chien ont montré que des doses i.v. supratherapeutiques d'alprazolam ont légèrement fait baisser la tension artérielle; elles ont à peine affecté les autres données cardio-vasculaires. La fonction respiratoire était ici légèrement diminuée.

De fortes doses d'alprazolam et de diazépam tendent à prolonger le temps de prothrombine et à diminuer le taux de warfarine plasmatique chez le rat.

Pharmacocinétique :

La moyenne des concentrations plasmatiques de pointe, obtenue dans les différentes études effectuées avec la posologie orale d'un comprimé d'alprazolam, se situe entre 0,9 et 2,4 heures. Selon l'excrétion urinaire de ^{14}C , mesurée après la prise orale d'alprazolam marqué au ^{14}C , l'absorption minimale a été de 79 %. Pour les posologies entre 0,5 et 2 mg, les niveaux sériques d'alprazolam étaient proportionnels aux doses. La moyenne des niveaux sériques de pointe est de 8 ng/mL pour une dose de 0,5 mg et de 26,5 ng/mL pour une dose de 2 mg. D'après les études des niveaux sériques calculés sur un modèle monocompartimental, la demi-vie moyenne d'élimination est de 9,5 à 15 heures. Dans les études de liaison aux protéines effectuées avec du sérum humain à 37 °C et des concentrations de 30 à 1000 ng/mL, la liaison d'alprazolam était de 80 % et ne dépendait pas de la concentration; la liaison à l'albumine sérique humaine est de 68 %.

Les niveaux sériques d'alprazolam ont augmenté après des prises quotidiennes 3 f.p.j., pour s'équilibrer dans un délai de 7 jours.

La principale voie d'excrétion des produits apparentés au composé est l'urine. Après une dose de 2 mg d'alprazolam marqué au ^{14}C , la moyenne récupérée est de 79 % pour l'urine et de 7 % pour les selles. La clairance rénale moyenne est de 371 mL/heure, alors que le taux normal de filtration glomérulaire est de 7 500 mL/heure. L'excrétion rénale semble impliquer la filtration glomérulaire et une considérable réabsorption.

Le métabolisme de l'alprazolam était important, et 29 métabolites ont été retrouvés dans l'urine. Trois voies métaboliques sont connues : (1) oxydation du groupe 1-méthyle donnant naissance au métabolite principal, alpha-hydroxy-alprazolam, suivie d'une autre oxydation et d'une décarboxylation produisant le 1-déméthylalprazolam; (2) oxydation du méthylène C-4 produisant le 4-hydroxyalprazolam; et (3) scindage de la liaison 5,6-azométhine avec oxydation subséquente produisant le 3-hydroxyméthyl-5-méthyl-triazolyl-benzophénone substitué. Seules de très faibles quantités de ces métabolites ayant été présentes dans le plasma, il n'a pas été possible d'effectuer une étude plus poussée des données pharmacocinétiques. On croit toutefois que leur demi-vie d'élimination est similaire à celle de l'alprazolam.

La distribution tissulaire a été étudiée par autoradiographie du corps entier (sur coupes) chez la souris ayant reçu, par voies orale et intraveineuse, 2,2 mg/kg d'alprazolam marqué au ^{14}C . Des substances apparentées au produit ont rapidement pénétré le système nerveux central et ont été largement distribuées dans les autres tissus, sans rétention prolongée. On a observé dans le fœtus de souris gravide, de faibles concentrations de substances apparentées au produit.

De 6 à 12 heures après l'administration d'une dose orale de 0,3 mg/kg d'alprazolam marqué au ^{14}C à des rates allaitantes, on a retrouvé dans le lait des concentrations moyennes de 17 à 18 ng/mL d'équivalent du produit.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Chez la souris, la DL₅₀ de l'alprazolam, par voie intrapéritonéale, se situe entre 500 et 682 mg/kg; chez le rat, elle est de 409 à 819 mg/kg et de 331 à 2171 kg pour la voie orale. Endormissement rapide et convulsions sont les signes de toxicité.

Toxicité subaiguë et chronique

Rat :

L'administration orale de 300 mg/kg/jour, pendant 6 jours, a causé une dépression et une ataxie chez tous les animaux, et des ulcères chez 4 des 5 femelles traitées.

Dans 2 études, de 1 mois chacune, des doses orales de 0, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour ont causé dépression et ataxie, avec diminution d'appétit et perte de poids. Les doses de 100 et de 300 mg/kg ont produit des ulcères gastriques; les hémorragies gastriques dues aux doses de 300 mg/kg ont donné une baisse du taux d'hématocrite et d'hémoglobine, et entraîné la présence d'érythrocytes nucléés dans les frottis. À cette même dose globale, on a également observé des cellules géantes multinucléées dans les canalicules testiculaires (2 mâles sur 4) et une dégénérescence des cellules canaliculaires (pour les 4 mâles).

Dépression et ataxie ont aussi été constatées dans 2 autres études de 3 mois chacune effectuées avec des doses orales de 0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour. Dans le groupe de 100 mg/kg, on a constaté une atrophie du thymus, des ulcères gastriques et une baisse du taux d'hémoglobine, d'hématocrite et d'érythrocytes secondaire aux hémorragies gastriques. Dans une étude, la plus forte dose a produit une atrophie testiculaire (15 sur 15) et une baisse du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme (11 sur 15). Dans l'autre, cette même dose a causé une atrophie de quelques canalicules testiculaires (1 sur 2) et des cellules géantes multinucléées dans ces canalicules (2 sur 2).

Dans une étude de 2 ans (0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour d'alprazolam per os), pour les groupes de 10 et de 30 mg/kg, le temps d'apparition et la durée des convulsions étaient reliés à la dose. Les animaux des 2 sexes ayant reçu 30 mg/kg et les mâles ayant reçu 10 mg/kg ont eu une survie significativement plus courte. Il y a eu une atrophie des testicules et une baisse de spermatozoïdes matures dans l'épididyme chez 18 des 44 mâles du groupe de 30 mg/kg. Chez les femelles, il y a eu une nette tendance, reliée à la dose, aux télangiectasies qui se sont manifestées par des taches rouges sporadiques d'environ 1 mm de diamètre. Au point de vue histologique, les sinusoides hépatiques étaient dilatés et pleins de sang. On a observé une tendance à l'augmentation (liée à la dose) du nombre de cataractes chez les femelles et des cas de vascularisation cornéenne chez les mâles. Les lésions ne sont apparues qu'après 11 mois de traitement.

Chien :

Administration de doses orales de 10 à 300 mg/kg/jour d'alprazolam pendant 10 jours. Les résultats ont été une sédation et une ataxie pour tous les groupes posologiques et une légère élévation du taux de cholestérol, de glucose, de phosphatase alcaline et de SGPT.

Étude de 3 mois avec administration orale de 0, 1, 10 et 100 mg/kg/jour. Les doses de 10 et de 100 mg ont causé une incoordination et une ataxie. Pour le groupe de la dose forte, il y a eu une élévation des phosphatases alcalines, une baisse du taux des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, ainsi qu'un plus grand nombre de foyers hépatiques renfermant des hépatocytes dégénérés avec neutrophiles et lymphocytes. Cette même dose a produit des convulsions chez 2 chiens sur 4.

Lors d'une étude de 12 mois avec des doses orales de 0, 0,3, 1, 3, 10 et 30 mg/kg/jour, on a constaté des troubles (légers à modérés) de la coordination pour les 3 plus fortes doses. Tous les animaux des groupes de 10 et de 30 mg/kg/jour et 4 chiens sur 6 ayant reçu 3 mg/kg/jour ont eu des convulsions. Pour évaluer la pharmacodépendance, il y a eu une période de sevrage de 5 jours après le traitement, dont les résultats sont une certaine perte d'appétit et une perte de poids. Les augmentations de la température corporelle étaient reliées à la dose. Les chiens ayant reçu les doses de 10 et de 30 mg/kg/jour et ayant survécu ont eu des convulsions, tandis que parmi les 5 animaux ayant reçu 3 mg/kg, un seul a eu des convulsions.

Reproduction et tératologie :

Des doses de 5, 10, 30 et 100 mg/kg/jour d'alprazolam ont été administrées par intubation gastrique à des rates gravides, du 6^e au 15^e jour de la gestation. Pour le groupe de 100 mg/kg, tous les fœtus ont été résorbés. L'incidence de résorption et le poids inférieur des petits étaient reliés à la dose. Il y a eu une augmentation significative de l'incidence d'absence de métacarpiens aux doses de 10 et de 30 mg/kg/jour et d'agénésie des sternèbres à celles de 5 et de 10 mg/kg/jour. Il n'y a cependant eu aucun signe d'immaturation squelettique, et l'ossature des petits âgés de 2 semaines et provenant de rates ayant mis bas et nourri leur progéniture au cours de cette période était complète. Lors d'une étude, on a constaté des anomalies cardiovasculaires chez 4 des 35 animaux ayant reçu une dose de 30 mg/kg/jour, mais ces anomalies n'ont pas été observées dans 2 autres études effectuées avec la même dose.

Deux semaines avant l'accouplement, ainsi qu'au cours de la gestation et des 21 jours suivant la parturition, les rates ont reçu 2 et 5 mg/kg/jour d'alprazolam dans leur nourriture. Pour les animaux de la dose forte, il y a eu une légère augmentation de la moyenne de résorption par portée, et, pour les 2 groupes posologiques, une légère hausse du taux moyen de mortalité des petits. Le poids à la naissance était inférieur et la survie postnatale était légèrement plus faible pour le groupe de 5 mg/kg. L'administration de 2 et de 5 mg/kg/jour d'alprazolam aux mâles lors des 60 jours précédant l'accouplement s'est traduite par une réduction du taux de conception chez les femelles recevant la dose de 5 mg.

Des doses de 10 et de 30 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines, par intubation gastrique, du 6^e au 18^e jour de leur gestation. La dose de 30 mg/kg a tué 6 des 27 animaux. La majorité des fœtus ont été résorbés, et pour ceux qui ne l'ont pas été, le poids à la naissance était plus bas. Il y a eu une augmentation, reliée à la dose, du nombre d'animaux nés avec des côtes surnuméraires. La fréquence de malformations costales et de fusion des vertèbres et sternèbres chez les animaux traités était faible. La majorité des fœus du groupe de 30 mg/kg n'avaient pas de point d'ossification pour les phalanges du premier doigt de la patte antérieure ou de métacarpien au même doigt. Pour les 2 groupes posologiques, la queue était plus courte

et le nombre de vertèbres caudales était moindre. Sur les 21 fœtus du groupe de 30 mg/kg, 5 avaient des vertèbres caudales asymétriques.

Des doses de 2 et de 5 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines, par intubation gastrique, du 6^e au 18^e jour de leur gestation. La dose forte a donné une augmentation du taux d'incidence de côtes surnuméraires, et les 2 doses ont produit une agénésie du premier métacarpien et de la phalange proximale à la patte antérieure. Il y a eu fusion des côtes et des vertèbres pour le premier groupe, et fusion des vertèbres et malposition pour le second.

Des doses de 2 et de 5 mg/kg ont été administrées à des lapines, par intubation gastrique, du 6^e au 18^e jour de leur gestation. Dans cette étude, les femelles ont mis bas et ont pu nourrir leurs petits pendant 4 jours. L'examen macroscopique des viscères et du squelette n'a révélé aucune anomalie consistante attribuable au médicament ou à la dose.

Neurotoxicité au stade du développement

Des études précliniques ont montré que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs qui inhibent les récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA) et/ou potentialisent l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) peut accroître la mort neuronale dans le cerveau. En effet, on a observé à long terme des déficits cognitifs et comportementaux chez de jeunes animaux ayant reçu ces agents durant la phase de pointe du développement du cerveau. D'après des comparaisons réalisées entre différentes espèces animales, la fenêtre de vulnérabilité du cerveau à ces effets correspondrait, chez l'humain, à une exposition allant du troisième trimestre de la grossesse à la fin de la première année de vie, voire jusqu'à l'âge de 3 ans environ. Les données relatives à l'alprazolam sur ce plan sont limitées, mais comme ce dernier potentialise l'activité du GABA, il pourrait exercer des effets similaires. On ignore la portée clinique chez l'humain de ces observations chez l'animal.

RÉFÉRENCES

1. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, *et al.* The influence of obesity on the pharmacokinetics of oral alprazolam and triazolam. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:177-83.
2. Abernathy DR, Greenblatt DJ, Morse DS, Shader RI. Interaction of propoxyphene with diazepam, alprazolam and lorazepam. *Br J Clin Pharmac* 1985;19:51-7.
3. Aden GC, Thein SG. Alprazolam compared to diazepam and placebo in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1980;41:245-8.
4. Arana GW, Epstein S, Molloy M, Greenblatt DJ. Carbamazepine-induced reduction of plasma alprazolam concentrations: a clinical case report. *J Clin Psychiatry* 1988;49:11.
5. Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjo H, *et al.* Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiat Scand* 1991; Suppl 365:18-27.
6. Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, Himberg J, Neuvonen PJ. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. *Br J Clin Pharmac* 1994;37:221-5.
7. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9e édition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE éd. McGraw-Hill, New York, 1995.
8. Ballenger JC. Efficacy of benzodiazepines in panic disorder and agoraphobia. *J Psychiatry Res* 1990;24(suppl. 2): 15-25.
9. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, *et al.* Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:413-22.
10. Bayer M, *et al.* Treatment of Benzodiaepine overdose with flumazenil – The Flumazenil in benzodiaepine intoxication multicenter study group. *Clin Ther* 1992; 14:978-95.
11. Dehlin O, Kullingsjo H, Liden A. Pharmacokinetics of alprazolam in geriatric patients with neurotic depression. *Pharmacol Toxicol* 1991 ;68: 121-4.
12. DuPont RL. Thinking about stopping treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl. A):38-45.

13. Fabre LF, McLendon DM. A double blind study comparing the efficacy and safety of alprazolam with diazepam and placebo in anxious out-patients. *Curr Ther Res* 1979;25:519-26.
14. Fawcett JA, Kravitz HM. Alprazolam: *pharmacokinetics*, clinical efficacy, and mechanism of action. *Pharmacotherapy* 1982;2:243-54.
15. Fleishaker JC, Hulst LK. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:35-9.
16. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, et al. Alprazolam kinetics in the elderly. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:287-90.
17. Greenblatt DJ, Preskorn SH, Cotreau MM, Horst WD, Harmatz JS. Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:479-86.
18. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol ALB, et al. Alprazolam-ritonavir interaction: Implication for product labelling. *Clin Pharm & Ther* 2000; 67:335-41.
19. Greenblatt DJ, et al. Extensive Impairment of Triazolam and alprazolam clearance by short-term low dose ritonavir: The clinical dilemma of concurrent inhibition and induction. *J Clin Psychopharm* 1999; 19:293-6.
20. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and Sedatives; ethanol. In Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9e édition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE éd. McGraw-Hill, New York, 1995.
21. Itil TM. Discrimination between some hypnotic and anxiolytic drugs by computer-analysed sleep. In: Williams RL, Karacan I. eds. *Pharmacology of sleep*. New York: John Wiley and Sons, 1976:225-38.
22. Itil TM, Polvan N, Egilmez S, et al. Anxiolytic effects of a new triazolobenzodiazepine, U-31,889. *Curr Ther Res* 1973;15:603-15.
23. Itil TM, Saletu B, Marasa J, Mucciardi AN. Digital computer analysed awake and sleep EEG (sleep prints) in predicting the effects of a triazolobenzodiazepine (U-31,889). *Pharmakopsychiatrie Neuropsychopharmakol* 1972;5:225-40.
24. Juhl RP, Van Thiel DH, Dittert LW. Alprazolam pharmacokinetics in alcoholic liver disease. *J Clin Pharmacol* 1984;24:113-19.
25. Kroboth PD, McAuley JW, Smith RB. Alprazolam in the Elderly; Pharmacokinetics and pharmacodynamics during multiple dosing. *Psychopharmacology* 1990; 100:477-84.

26. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, *et al.* A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:96-103.
27. Maletzky BM. Anxiolytic efficacy of alprazolam compared to diazepam and placebo. *J Int Med Res* 1980;8:139-43.
28. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Repro Tox Review* 1994; 8:461-75.
29. Noyes R, DuPont RL, Pecknold JC, *et al.* Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. II. Patient acceptance, side effects and safety. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:423-8.
30. Noyes, R, Garvey MJ, Cook B, *et al.* Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148:517-23.
31. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE and McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharm* 1995;40:231-6.
32. Patrias JM, DiPiro JT, Cheung RPF, Townsend RJ. Effect of alprazolam on phenytoin pharmacokinetics. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:2A.
33. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:429-36.
34. Pecknold JC, Swinson RP. Taper withdrawal studies with alprazolam in patients with panic disorder and agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:173-6.
35. Phillips JP, Antal EJ, Smith RB. A pharmacokinetic drug interaction between erythromycin and triazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:297-99.
36. Pourbaix S, Desager JP, Hulhoven R, Smith RB, Harvengt C. Pharmacokinetic consequences of long term coadministration of cimetidine and triazolobenzodiazepines, alprazolam and triazolam, in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23:447-51.
37. Rudzik AD, Hester JB, Tang AH, *et al.* Triazolobenzodiazepines, a new class of central nervous system-depressant compounds. In: Garattini S, Mussini E, Randall LO, eds. *The Benzodiazepines*. New York: Raven Press, 1973:284-97.
38. Schmith VD, Piraino B, Smith RB, Kroboth PD. Alprazolam in end-stage renal disease: I. Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1991;31:571-79.

39. Shioiri T, Kita N and Takahashi S. Two cases of alprazolam-induced hyperprolactinemia in patients with panic disorder. *Int Clin Psychopharm* 1996; 11:149-52.
40. Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, *et al.* Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam and lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:683-90.
41. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56:601 -7.
42. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, *et al.* Inhibitors of alprazolam metabolism in vitro: effect of serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants, ketoconazole and quinidine. *Br J Clin Pharmac* 1994;38:23-31.
43. Warner MD, Peabody DA, Boutros NN, *et al.* Alprazolam and withdrawal seizures. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:208-9.
44. Warot D, Bergougnan L, Lamiable D, *et al.* Troleandomycin-triazolam interaction in healthy volunteers: pharmacokinetic and psychometric evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:389-93.
45. Zemishlany Z, McQueeney R, Gabriel SM, Davidson M. Neuroendocrine and monoaminergic responses to acute administration of alprazolam in normal subjects. *Neuropsychobiology* 1990; 23:124-8.
46. Monographie de produit de XANAX®, date de rédaction : le 4 avril, 2019. Numéro de contrôle : 223422. Pfizer Canada SRI.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



MYLAN-ALPRAZOLAM

(comprimés d'alprazolam, USP)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de **MYLAN-ALPRAZOLAM** (comprimés d'alprazolam) pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **MYLAN-ALPRAZOLAM**. Pour toute question au sujet de ces médicaments, communiquez avec un membre de votre équipe soignante.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-ALPRAZOLAM pour atténuer vos symptômes de :

- trouble anxieux généralisé (anxiété ou inquiétude excessive)
- trouble panique (crises de panique, c'est-à-dire périodes de frayeur extrême, inattendues et répétées, et inquiétude au sujet de ces crises)

Les effets de ce médicament :

MYLAN-ALPRAZOLAM contient un ingrédient actif, l'alprazolam, qui appartient à une classe de médicaments appelés *benzodiazépines*. MYLAN-ALPRAZOLAM est doté de propriétés sédatives qui contribuent au traitement de l'anxiété et du trouble panique.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-ALPRAZOLAM :

- Si vous êtes allergique aux médicaments appartenant à la classe des benzodiazépines (tels que le clonazépam, le chlordiazépoxide, le diazépam ou le flurazépam).
- Si vous êtes allergique à MYLAN-ALPRAZOLAM ou à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux entrant dans sa composition (voir la section « **Les ingrédients non médicinaux** »).
- Si vous avez un glaucome aigu à angle fermé, une maladie associée à une élévation de la pression dans l'oeil, qui peut aboutir à la cécité (perte de la vue).

- Si vous souffrez de myasthénie grave, une maladie chronique caractérisée par un affaiblissement des muscles squelettiques.
- Si vous avez une maladie du foie.
- Si vous avez une maladie des poumons ou des problèmes respiratoires.
- Si vous faites de l'apnée du sommeil, un trouble du sommeil qui se caractérise par une respiration superficielle ou des arrêts de la respiration durant le sommeil.
- Si vous prenez du kétoconazole (p. ex., Nizoral) ou de l'itraconazole (p. ex. Sporanox), deux médicaments qui sont destinés au traitement des infections fongiques.

MYLAN-ALPRAZOLAM ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

L'ingrédient médicinal :

Alprazolam

L'ingrédient médicinal :

Amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique, benzoate de sodium, cellulose microcristalline, providone, docusate de sodium, lactose, dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium.

De plus, le comprimé dosé à 0,5 mg contient du jaune soleil FCF et le comprimé dosé à 1 mg, de la laque d'aluminium érythrosine et de la laque d'aluminium carmin d'indigo

La présentation :

0,25 mg - (blanc, ovale, convexe, portant les inscriptions « AL », une rainure et « 0.25 » sur un côté et la lettre « G » sur l'autre)

0,5 mg - (orange pâle, ovale, convexe, portant les inscriptions « AL », une rainure et « 0.5 » sur un côté et la lettre « G » sur l'autre)

1 mg - (mauve, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « AL/1.0 » sur un côté et « G » sur l'autre) et

2 mg - (blanc, oblong, à bord biseauté, portant les inscriptions « /A/L/ » sur un côté et « /G/2/ » sur l'autre)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La prise de MYLAN-ALPRAZOLAM avec des médicaments opioïdes peut causer de la somnolence sévère, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre MYLAN-ALPRAZOLAM si :

- Vous avez une maladie des poumons, du foie ou du rein.
- Vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.
- Vous avez des antécédents de dépression et/ou avez fait des tentatives de suicide.
- Vous êtes enceinte, croyez l'être ou avez l'intention de le devenir.
- Vous allaitez.
- Vous consommez de l'alcool régulièrement.
- Vous faites une intolérance au lactose.

Effets sur la vigilance

Comme MYLAN-ALPRAZOLAM peut rendre somnolent et réduire la vigilance, évitez de conduire ou de faire des activités qui exigent de l'attention (comme utiliser des machines) jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament. La consommation d'alcool peut accentuer cet effet de MYLAN-ALPRAZOLAM. Si le médecin a augmenté votre dose ou si vous avez changé l'heure à laquelle vous prenez votre médicament, cela peut aussi modifier la façon dont vous réagissez au médicament.

Risque de chute ou de perte de mémoire

Des cas de chute et de fractures ont été signalés chez des personnes traitées par des benzodiazépines comme MYLAN-ALPRAZOLAM. Des cas de perte de mémoire ont également été rapportés. Ceux-ci sont survenus chez des personnes qui prenaient le médicament aux doses habituelles.

Aggravation des effets secondaires avec la prise d'alcool et d'autres médicaments

Les effets sédatifs de MYLAN-ALPRAZOLAM peuvent s'intensifier si on le prend avec de l'alcool ou d'autres susceptibles de provoquer de la somnolence, tels que les analgésiques narcotiques, les somnifères, les antihistaminiques, les anticonvulsivants (médicaments servant à prévenir les crises convulsives), les antidépresseurs et les antipsychotiques. avec un de ces médicaments sans **Ne prenez pas MYLAN-ALPRAZOLAM avec de l'alcool ni d'abord consulter votre médecin.**

Symptômes de sevrage

Le fait d'arrêter brusquement le traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM ou de réduire considérablement la dose de

ce médicament peut entraîner des symptômes de sevrage; par conséquent, vous devez absolument communiquer avec votre médecin avant de réduire la dose de MYLAN-ALPRAZOLAM ou d'arrêter votre traitement. Des symptômes de sevrage peuvent survenir avec les médicaments comme MYLAN-ALPRAZOLAM même si le traitement ne dure que quelques semaines.

Les symptômes de sevrage peuvent être légers : sentiment d'insatisfaction, agitation ou troubles du sommeil.

Dans les cas graves, ils peuvent se traduire par de l'irritabilité, de la nervosité, de l'insomnie, de l'agitation, de la diarrhée, des maux d'estomac, des vomissements, de la transpiration, des tremblements, des picotements aux extrémités ou un engourdissement de celles-ci, des hallucinations (impression de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas réels), une hypersensibilité inhabituelle à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, et des crises convulsives.

Il est donc important de suivre à la lettre les recommandations du médecin.

Risque de dépendance

Comme c'est le cas pour les autres benzodiazépines, la prise de alprazolam entraîne une dépendance, et l'interruption soudaine du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage. Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement, de même qu'en cas d'arrêt brusque du traitement.

Grossesse

Certaines benzodiazépines ont été associées à des anomalies congénitales lorsqu'elles ont été prises durant les premiers mois de la grossesse. Par ailleurs, les nouveau-nés dont la mère a pris une benzodiazépine durant ses dernières semaines de grossesse peuvent présenter une relaxation musculaire excessive et des troubles respiratoires et éprouver des symptômes de sevrage.

Par conséquent, ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte (ou que vous croyez l'être), à moins d'avis contraire du médecin. Si vous avez l'intention de tomber enceinte, consultez votre médecin avant de prendre MYLAN-ALPRAZOLAM.

Allaitement

MYLAN-ALPRAZOLAM peut passer dans le lait maternel. Il est donc à proscrire si vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments, il faut en informer votre médecin, et ce, même s'il s'agit de produits que vous avez achetés sans ordonnance à la pharmacie, au supermarché ou dans un magasin de produits diététiques.

Les effets secondaires de MYLAN-ALPRAZOLAM peuvent s'intensifier si on le prend avec de l'alcool ou d'autres substances qui agissent sur le système nerveux central. Par conséquent, **ne buvez pas** d'alcool pendant que vous prenez MYLAN-ALPRAZOLAM, et **ne prenez pas** MYLAN-ALPRAZOLAM avec les médicaments suivants sans avoir consulté au préalable votre médecin :

- analgésiques narcotiques (opioïdes, p. ex., morphine, codéine; voir l'encadré « **Mises en garde et précautions importantes** »);
- somnifères;
- antihistaminiques (médicaments qui soulagent les symptômes d'allergie);
- anticonvulsivants (médicaments servant à prévenir les crises convulsives);
- antidépresseurs (médicaments destinés au traitement de l'anxiété ou de la dépression);
- antipsychotiques (médicaments destinés au traitement des troubles psychiatriques comme la schizophrénie)

MYLAN-ALPRAZOLAM ne doit pas être pris en même temps que le kétoconazole ou l'itraconazole (médicaments destinés au traitement des infections fongiques) parce que ces deux médicaments peuvent accroître la concentration de MYLAN-ALPRAZOLAM dans le sang et, de ce fait, intensifier ses effets secondaires.

D'autres médicaments peuvent modifier la concentration de MYLAN-ALPRAZOLAM dans le sang, par exemple, la cimétidine, la fluvoxamine, la carbamazépine, les inhibiteurs de la protéase du VIH et la pilule contraceptive.

Si vous prenez de la digoxine en même temps que MYLAN-ALPRAZOLAM, parlez-en à votre médecin, car MYLAN-ALPRAZOLAM peut modifier la concentration de digoxine dans le sang.

Vous devez systématiquement informer votre médecin des médicaments que vous prenez ou que vous prévoyez prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours vos comprimés exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Il vous prescrira la dose qui vous convient en fonction du trouble dont vous souffrez et de l'efficacité du traitement. Sont présentées dans le tableau suivant les différentes doses que votre médecin pourrait vous prescrire en fonction du trouble que l'on vous a diagnostiqué.

	Posologie quotidienne habituelle
Trouble anxieux	0,25 mg, 2 ou 3 fois par jour. Maximum de 3 mg par jour

Trouble panique	0,5 mg, 3 fois par jour. Maximum de 10 mg par jour
-----------------	---

La dose quotidienne totale doit être prise suivant les recommandations du médecin.

Ne modifiez pas vous-même la dose de votre médicament. Si vous estimez que ses effets sont trop faibles ou au contraire qu'ils sont trop puissants, parlez-en à votre médecin.

C'est votre médecin qui vous dira quand vous devrez cesser de prendre le médicament. Il diminuera alors progressivement la dose, car un arrêt brusque du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage.

Comme les personnes âgées peuvent être plus sensibles que les autres aux effets de MYLAN-ALPRAZOLAM, il peut être nécessaire de leur prescrire une faible dose de ce médicament.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une trop forte dose de MYLAN-ALPRAZOLAM ou si quelqu'un a avalé vos comprimés par mégarde, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou votre pharmacien. Si vous ne parvenez pas à les joindre, rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus proche, même si vous vous sentez bien, et montrez votre flacon de comprimés au médecin qui vous prendra en charge.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MYLAN-ALPRAZOLAM peut entraîner des effets secondaires. Chez la plupart des patients, ils tendent à être légers et à s'estomper à mesure que l'organisme s'habitue au médicament. Certains peuvent toutefois être graves. Si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par MYLAN-ALPRAZOLAM, consultez sans délai votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires les plus fréquents :

- Somnolence ou fatigue, surtout au début du traitement
- Étourdissements
- Légère perte d'équilibre et de coordination
- Troubles de la mémoire
- Constipation
- Difficulté d'élocution

Effets secondaires moins fréquents :

- Agitation

- Hausse ou baisse de la libido
- Gain ou perte de poids
- Augmentation de l'appétit
- Difficulté à uriner
- Difficulté à maîtriser sa vessie (incontinence)

Dans de rares cas, MYLAN-ALPRAZOLAM peut avoir des effets sur le fonctionnement du foie et entraîner des maladies du foie comme l'hépatite ou l'insuffisance hépatique. Votre médecin fera faire des analyses sanguines pour surveiller les effets de MYLAN-ALPRAZOLAM sur votre foie.

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables aux effets secondaires de ce médicament. Elles peuvent notamment être plus sujettes aux chutes et aux fractures si le médicament cause une somnolence excessive ou des pertes d'équilibre.

Tout patient traité par MYLAN-ALPRAZOLAM doit se montrer prudent lorsqu'il exécute une activité dangereuse qui nécessite une vigilance extrême, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

Symptômes de sevrage :

L'arrêt brusque du traitement ou une diminution considérable de la dose administrée peuvent provoquer des symptômes de sevrage, y compris de l'agitation et des troubles du sommeil, et, dans les cas graves, de l'irritabilité, de la nervosité, de l'insomnie, une diarrhée, des maux d'estomac, des vomissements, de la transpiration, des tremblements, des picotements aux extrémités ou un engourdissement de celles-ci, des hallucinations (impression de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas réels), une hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, et des crises convulsives.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Problèmes de comportement inhabituels (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaines, agitation, irritabilité, hallucinations ou		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	délire, perturbation importante du sommeil, cauchemars, comportement déplacé			
	Réactions allergiques (rougeur de la peau, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, de la face, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, râlement, essoufflement)			√
	Dépression; symptômes possibles : difficulté à dormir, gain ou perte de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, isolement (tendance à éviter les activités familiales et sociales), baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		√	
	Hépatite, insuffisance hépatique (jaunissement de la peau et du blanc des yeux, nausées, vomissements, douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen, perte d'appétit, urine foncée)			√
	Réactions cutanées			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence.
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	graves (éruption cutanée pouvant être très marquée, rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, les paupières ou la bouche, desquamation)			
	Élévation de la pression dans les yeux (modification de la vision périphérique, accès de douleur intense à l'oeil, baisse de l'acuité visuelle ou vision brouillée, perception d'un halo semblable à un arc-enciel autour des sources lumineuses, sensation de gonflement des yeux)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de MYLAN-ALPRAZOLAM, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

MYLAN-ALPRAZOLAM peut être conservé à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fr.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 6 juin 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca