

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **TEVA-ALPRAZOLAM**
(alprazolam)

Comprimés de 0,25 et de 0,5 mg

USP

Anxiolytique - Antipanique


Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 18 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250491

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE P PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
STABILITÉ ET CONSERVATION	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES.....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	40

 **TEVA-ALPRAZOLAM**
(alprazolam)
Comprimés de 0,25 mg et de 0,5 mg
USP

Anxiolytique - Antipanique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE P PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 0,25 mg et à 0,5 mg	Tous les comprimés contiennent : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium. Le comprimé dosé à 0,5 mg contient également du AD&C jaune n° 6 et du AD&C rouge n° 3.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

TEVA-ALPRAZOLAM (alprazolam) est indiqué 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 d'anxiété généralisée

TEVA-ALPRAZOLAM est indiqué dans le traitement du trouble d'anxiété généralisée (TAG). Le TAG se caractérise par une anxiété et une inquiétude irrationnelle ou excessive (appréhension) au sujet d'au moins deux facteurs de la vie quotidienne, se maintenant au moins 6 mois, plus de un jour sur deux. Au moins 6 des 18 symptômes suivants sont souvent présents chez ces patients : *tension motrice* (tremblements, ou spasmes ou secousses musculaires; tension, douleurs ou endolorissements musculaires; agitation, fatigabilité); *hyperactivité neurovégétative* (essoufflement ou 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

TEVA-ALPRAZOLAM (alprazolam) est aussi indiqué 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 délimitées de malaise ou de peur intense caractérisées par au moins quatre des symptômes suivants : dyspnée; étourdissements, sensation d'instabilité ou d'être au bord de l'évanouissement; tachycardie; tremblements ou secousses musculaires; transpiration; suffocation; nausées ou gêne abdominale; dépersonnalisation ou déréalisation; paresthésie; bouffées de chaleur ou frissons; douleur ou gêne thoraciques; peur de mourir; peur de devenir fou ou de perdre la maîtrise de soi.

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

Un diagnostic de trouble panique est posé lorsque le patient a au moins quatre crises en l'espace de 4 semaines ou une ou plusieurs crises suivies d'une période d'au moins 1 mois de crainte persistante qu'une nouvelle crise se produise. Les symptômes ne doivent pas être attribuables à des causes organiques connues.

Les crises de panique sont inattendues, du moins au début. Ultérieurement, certaines situations, par exemple conduire une automobile ou se déplacer dans une foule, peuvent être associées au déclenchement d'une crise de panique. Ces crises ne sont pas déclenchées par des situations dans lesquelles le sujet est le centre de l'attention (comme dans la phobie sociale).

À mesure que la maladie évolue, des symptômes d'agoraphobie s'installent souvent. 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 crise de panique inattendue. 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 intense (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 le trouble d'anxiété généralisé et de 4 à 10 semaines pour le trouble panique. Cependant, des personnes atteintes de trouble panique ont été traitées dans le cadre d'une étude menée en mode ouvert pendant un maximum de 8 mois, et aucune perte apparente de bienfaits thérapeutiques n'a été constatée. 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 d'alprazolam (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées; *et* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Troubles anxieux, Personnes âgées ou affaiblies).

L'utilisation prolongée de TEVA-ALPRAZOLAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures; *et* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Enfants (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ALPRAZOLAM (alprazolam) est contre-indiqué 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 d'un glaucome à angle ouvert traité adéquatement.

L'administration d'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 médicament-médicament).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'emploi de benzodiazépines, dont TEVA-ALPRAZOLAM, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'emploi abusif ou détourné peut se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire TEVA-ALPRAZOLAM.
- Tous les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements ou états.

- TEVA-ALPRAZOLAM doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme TEVA-ALPRAZOLAM, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose de TEVA-ALPRAZOLAM.
- Mettre fin au traitement par TEVA-ALPRAZOLAM en réduisant graduellement la posologie sous surveillance étroite.

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance.)

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de TEVA-ALPRAZOLAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités – Utilisation concomitante avec des opioïdes).

- 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

TEVA-ALPRAZOLAM (alprazolam) est inefficace chez les patients atteints d'un trouble de la personnalité et n'est pas recommandé pour la prise en charge des troubles de l'humeur et des troubles psychotiques.

Utilisation concomitante avec des opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris TEVA-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 ne conviennent pas (voir l'encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves).

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 benzodiazépines.

S'il est décidé de prescrire TEVA-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 TEVA-ALPRAZOLAM doit être plus faible que la dose indiquée et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà TEVA-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* SURDOSAGE).

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de TEVA-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

L'utilisation de benzodiazépines, y compris TEVA-ALPRAZOLAM, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique (y compris la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'emploi abusif ou détourné peut se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

Le risque de dépendance croît avec la dose et la durée de l'utilisation, mais ce risque est également présent lors d'une brève utilisation aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de trouble d'utilisation de substance (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques que comporte le traitement par TEVA-ALPRAZOLAM et envisager l'emploi d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire TEVA-ALPRAZOLAM, évaluer soigneusement le risque d'emploi abusif, d'emploi détourné et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de la maladie de celui-ci et de l'emploi concomitant d'autres médicaments. TEVA-ALPRAZOLAM ne devrait être administré à des personnes enclines au trouble d'utilisation de substance qu'en cas de nécessité médicale absolue, avec une extrême prudence et sous surveillance étroite.
- Il faut toujours prescrire TEVA-ALPRAZOLAM à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- Il faut surveiller régulièrement tous les patients prenant des benzodiazépines afin de déceler les signes et les symptômes d'emploi abusif ou détourné. Si un trouble d'utilisation de substance est soupçonné, évaluer le patient et l'adresser à une ressource pour le traitement du trouble, s'il y a lieu

Dépendance et symptômes de sevrage, y compris crises convulsives : Des symptômes de sevrage peuvent se produire à la suite de l'arrêt d'un traitement par des benzodiazépines chez une personne ayant une dépendance physique. Ces symptômes peuvent être graves (p. ex. crises convulsives) en cas d'arrêt brusque du traitement ou de réduction rapide de la dose (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique,

Arrêt du traitement). Même une utilisation relativement brève de benzodiazépines aux doses recommandées pour le traitement d'une anxiété passagère et d'un trouble d'anxiété (soit 0,75 mg à 3 mg par jour) est susceptible de causer une dépendance. Des résultats d'études de pharmacovigilance semblent indiquer que le risque de dépendance et la gravité de celle-ci sont plus importants chez les patients recevant des doses relativement élevées (plus de 4 mg/jour) ou traités pendant longtemps (plus de 8 à 12 semaines).

Sevrage

L'arrêt brusque d'un traitement par les benzodiazépines, y compris TEVA-ALPRAZOLAM, ou la réduction rapide de la dose de ce médicament peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage d'intensité légère à forte, voire menaçant le pronostic vital. Parmi les autres facteurs qui peuvent précipiter les manifestations du sevrage, on compte le passage d'une benzodiazépine à effet lent à une benzodiazépine à effet rapide, la diminution de la concentration sanguine de la benzodiazépine ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage croît avec la dose et/ou la durée de l'utilisation, mais ce risque est également présent lors d'une brève utilisation aux doses thérapeutiques recommandées.

Les signes et les symptômes du sevrage peuvent apparaître en l'espace de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du traitement et malgré une réduction progressive de la dose. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné qu'ils ressemblent souvent aux symptômes qui ont motivé le traitement, ils peuvent être confondus avec une rechute.

Parmi les signes et symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital, on compte les suivants : catatonie, delirium tremens, dépression, effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), manie, psychose, crises convulsives (dont l'état épileptique), idées et comportements suicidaires.

Figurent aussi parmi les signes et les symptômes de sevrage les crampes abdominales, l'atteinte cognitive, la diarrhée, la dysphorie, l'anxiété extrême ou les crises de panique, les céphalées, l'hypersensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques, l'insomnie, l'irritabilité, la douleur ou la raideur musculaires, la paresthésie, l'agitation, la transpiration, la tension, les tremblements et les vomissements. Une anxiété de rebond ou une insomnie de rebond peuvent aussi survenir.

- Il faut éviter de mettre fin brusquement au traitement, même s'il a été de courte durée, et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous surveillance étroite.
- La diminution de la dose doit être adaptée pour chaque patient. Il faut accorder une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, il y a lieu d'envisager le report de la diminution graduelle de la dose ou de remonter la dose de benzodiazépine au palier précédent avant de procéder à la réduction progressive de la dose.
- Il faut informer les patients des risques liés à l'arrêt brusque du traitement, à la diminution rapide de la dose ou au changement de médicament.
- Il faut faire comprendre au patient l'importance de consulter son professionnel de la santé pour mettre fin au traitement sans danger.

- Les patients qui éprouvent des signes et des symptômes de sevrage doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

(Voir l'encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Dépendance et emploi abusif ou détourné – Sevrage; et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques.)

L'état épileptique et son traitement : Le système de déclaration volontaire des manifestations indésirables montre que des crises convulsives ont été associées à l'arrêt du traitement par l'alprazolam. Dans la plupart des cas, on a signalé une seule crise, mais des crises multiples et des états épileptiques ont été aussi signalés. Normalement, 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 dégagement des voies aériennes supérieures 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 qu'il faut souvent administrer des doses d'alprazolam de plus de 3 mg par jour aux patients atteints de trouble panique, le risque de dépendance peut être plus élevé chez ces derniers que dans les cas d'anxiété moins graves. Des essais contrôlés par placebo et à répartition aléatoire ont révélé que les symptômes de rebond et de sevrage étaient plus fréquents chez les patients sous alprazolam que dans le groupe placebo.

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* désigne le retour des symptômes du trouble panique, mais à une intensité ou à une fréquence plus élevée qu'au départ. Étaient considérés des symptômes de *sevrage* les symptômes qui n'étaient pas habituellement caractéristiques du trouble panique et qui survenaient pour la première fois plus souvent après l'arrêt du traitement qu'avant le début du traitement.

Lors d'un essai clinique contrôlé dans lequel 63 patients ont été assignés aléatoirement au groupe alprazolam, on a observé les symptômes de sevrage suivants : perception sensorielle accrue, trouble de la concentration, dysosmie, obnubilation, paresthésie, crampes et contractions musculaires, diarrhée, vue brouillée, perte d'appétit et perte de poids. D'autres symptômes, notamment l'anxiété et l'insomnie, ont été observés fréquemment lorsque le traitement était interrompu, mais il a été impossible de déterminer s'ils étaient dus à une rechute, à un rebond ou au sevrage.

Selon l'analyse d'une vaste base de données tirées d'études contrôlées et non contrôlées dans lesquelles 641 patients ont reçu de l'alprazolam, les symptômes associés à l'arrêt du traitement présentés ci-dessous sont survenus à une fréquence de plus 5 % chez les patients sous alprazolam et plus souvent chez ces derniers que dans le groupe placebo.

Symptômes associés à l'arrêt du traitement		Fréquence
Appareil ou système	Symptôme	Pourcentage de patients traités par l'alprazolam ayant signalé le symptôme N = 641
Système nerveux	Insomnie	29,5
	Sensation ébrieuse	19,3
	Mouvements involontaires anormaux	17,3
	Céphalées	17,0
	Contractions musculaires	6,9
	Trouble de la coordination	6,6
	Troubles du tonus musculaire	5,9
	Faiblesse	5,8
Facultés mentales	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
Appareil digestif	Nausées/vomissements	16,5
	Diarrhée	13,6
	Salivation réduite	10,6
Métabolisme et nutrition	Perte de poids	13,3
	Diminution de l'appétit	12,8
Peau et annexes cutanées	Transpiration	14,4
Appareil cardiovasculaire	Tachycardie	12,2
Organes sensoriels	Vue 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 l'alprazolam chez les patients atteints de trouble panique. D'après deux essais contrôlés d'une durée de 6 à 8 semaines mesurant la capacité des patients à cesser le traitement, 71 à 93 % des patients recevant l'alprazolam sont parvenus à mettre fin graduellement au traitement, contre 89 à 96 % des patients recevant le placebo. Les essais n'ont pas permis de déterminer avec certitude la capacité des patients à cesser un traitement de longue durée par l'alprazolam.

Des *crises convulsives* causées par l'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 d'alprazolam de plus de 4 mg/jour pendant plus de 3 mois dans le cadre d'essais cliniques. Dans cinq de ces cas, les crises étaient clairement attribuables à une réduction rapide de la dose ou à l'arrêt d'un traitement comportant des doses quotidiennes de 2 à 10 mg. Par contre, dans trois des cas, il était impossible d'établir un lien manifeste avec une réduction rapide de la dose ou 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 en cause avaient reçu des doses de 3 mg/jour avant la crise. Dans les huit cas susmentionnés, la durée du traitement par l'alprazolam

s'échelonnait entre 4 et 22 semaines. Des cas de crises apparemment associées à une réduction progressive des doses d'alprazolam ont été signalés occasionnellement. Le risque de convulsions semble être plus élevé entre 24 et 72 heures après l'arrêt du traitement (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Arrêt du traitement *et* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Symptômes entre les doses dans le traitement du trouble panique

Symptômes entre les doses : Une anxiété matinale et l'apparition de symptômes d'anxiété entre les doses d'alprazolam ont été signalées chez des personnes atteintes de trouble panique prenant les doses d'entretien recommandées. Ces symptômes peuvent être attribuables à l'apparition d'une tolérance ou à 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 la concentration plasmatique suffisamment élevée 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 fractionner davantage (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Psychiatrie

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, chez les patients atteints d'un trouble lié à la panique qui prennent des doses élevées d'alprazolam, il faut exercer les mêmes précautions que lors de l'administration d'un médicament psychotrope à des patients atteints de dépression ou dont on soupçonne qu'ils ont des idées suicidaires ou qu'ils projettent de s'enlever la vie. On doit leur prescrire la plus faible dose possible de médicament, conformément aux bonnes pratiques de prise en charge.

Manie : Des épisodes d'hypomanie et de manie ont été associés à la prise d'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 qui ne prenaient pas d'autres médicaments.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique : S'il est nécessaire d'utiliser l'alprazolam chez un patient atteint d'insuffisance hépatique, il faut commencer par administrer de très faibles doses, puis augmenter la posologie en tenant compte de la fonction résiduelle de l'organe atteint. En pareil cas, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, et l'on doit effectuer des examens de laboratoire périodiques (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Fonction rénale

Insuffisance rénale : S'il est nécessaire d'utiliser l'alprazolam chez un patient atteint d'insuffisance rénale, il faut commencer par administrer de très faibles doses, puis augmenter la posologie en tenant compte de la fonction résiduelle de l'organe atteint. En pareil cas, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, et l'on doit effectuer des examens de laboratoire périodiques (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Chutes et fractures

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes traitées par des benzodiazépines à cause d'effets indésirables comme la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est plus élevé chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les personnes âgées et les patients affaiblis.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi de TEVA-ALPRAZOLAM n'est pas recommandé durant la grossesse.

Effets tératogènes : Les benzodiazépines peuvent avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte. 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 augmente le risque 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 des symptômes de sevrage pendant la période postnatale. De plus, des problèmes respiratoires et une flaccidité ont été observés chez des enfants nés de mères ayant reçu des benzodiazépines à la fin du troisième trimestre de la grossesse ou pendant le travail.

L'utilisation de l'alprazolam pendant le travail ou l'accouchement n'est pas validé par des recherches.

Femmes qui allaitent : Des études ont révélé que l'alprazolam et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates. 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 l'alprazolam.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'alprazolam n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, l'emploi de l'alprazolam n'est pas recommandé chez ces derniers (*voir* TOXICOLOGIE).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'utilisation prolongée de TEVA-ALPRAZOLAM doit être évitée chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, susceptibles d'être plus sensibles aux effets des benzodiazépines. Dans ces populations, le risque d'atteinte cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisation et d'accidents de véhicule est plus élevé. Une intensification de la surveillance est recommandée dans cette population. Même lorsqu'elles prennent 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. On doit donc administrer l'alprazolam avec prudence aux patients de ce groupe d'âge, 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, la dose initiale devrait être faible et on devrait l'augmenter graduellement, selon la réponse du patient (*voir* POSOLOGIE ET 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 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 l'alprazolam chez des patients qui étaient atteints 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 l'alprazolam (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Dans le cas de traitements cycliques répétés par TEVA-ALPRAZOLAM, on recommande d'évaluer la fonction hépatique et d'effectuer des numérations globulaires périodiquement.

Renseignements destinés aux patients

Afin d'assurer l'utilisation sécuritaire et efficace de TEVA-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.
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 l'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 de consulter 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

L'alprazolam peut causer des effets indésirables, mais ceux-ci 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. Leur apparition commande l'arrêt du 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables

d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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

- Tableau sur les troubles anxieux : durée relativement courte (4 semaines), études cliniques contrôlées par placebo comportant une posologie maximale de 4 mg/jour d'alprazolam (pour le traitement du trouble d'anxiété ou le soulagement à court terme des symptômes de l'anxiété).
- Tableau sur le trouble panique : études cliniques contrôlées par placebo de courte durée (maximum de 10 semaines) comportant une posologie maximale de 10 mg/jour d'alprazolam et menées auprès de patients atteints de trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

TROUBLES ANXIEUX

Fréquence des symptômes associés au traitement		% de cas signalés par les patients	
Appareil ou 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
Appareil digestif	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
Appareil cardiovasculaire	Tachycardie/palpitations	7,7	15,6
	Hypotension	4,7	2,2
Organes sensoriels	Vue brouillée	6,2	6,2
Appareil locomoteur	Rigidité	4,2	5,3
	Tremblements	4,0	8,8
Peau et annexes cutanées	Dermatite/allergies	3,8	3,1
Autres	Congestion nasale	7,3	9,3
	Gain pondéral	2,7	2,7
	Perte de poids	2,3	3,0

TROUBLES PANIQUES

Fréquence des symptômes associés au traitement		% de cas signalés par les patients	
Appareil ou système	Symptôme	Alprazolam n = 1388	Placebo n = 1231
Système nerveux central	Étourdissements	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
	Troubles cognitifs	28,8	20,5
	Dysarthrie	23,3	6,3
	Anxiété	16,6	24,9
	Mouvements involontaires anormaux	14,8	21,0
	Diminution de la libido	14,4	8,0
	Dépression	13,8	14,0
	Confusion	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
Rêves anormaux	1,8	1,5	
Peur	1,4	1,0	
Sensation de chaleur	1,3	0,5	
Appareil digestif	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
Système cardiorespiratoire	Congestion nasale	17,4	16,5
	Tachycardie	15,4	26,8
	Douleur thoracique	10,6	18,1
	Hyperventilation	9,7	14,5
	Infection des voies respiratoires	4,3	3,7

Fréquence des symptômes associés au traitement		% de cas signalés par les patients	
Appareil ou système	Symptôme	Alprazolam n = 1388	Placebo n = 1231
	supérieures		
Organes sensoriels	Vue brouillée	21,0	21,4
	Acouphènes	6,6	10,4
Appareil locomoteur	Crampes musculaires	2,4	2,4
	Raideur musculaire	2,2	3,3
Peau et annexes cutanées	Transpiration	15,1	23,5
	Éruption cutanée	10,8	8,1
Autres	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
	Œdème	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 fréquents (fréquence > 1 %) énumérés dans les tableaux, les événements suivants ont été associés à l'alprazolam et à d'autres benzodiazépines : convulsions, perte de coordination, troubles de la concentration, troubles de mémoire/amnésie passagère, hallucinations, dépersonnalisation, dysgueusie, dystonie, irritabilité, anorexie, fatigue, sédation, difficultés d'élocution, faiblesse musculosquelettique, modification de la libido, menstruation irrégulière, incontinence, rétention d'urine, dysfonctionnement hépatique, élévation du taux d'enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, jaunisse, prurit, diplopie et hyperprolactinémie. De rares cas d'augmentation de la pression intraoculaire ont été signalés.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Divers effets indésirables ont été associés à la prise de l'alprazolam depuis sa mise sur le marché. La majorité de ces effets ont été signalés au moyen d'un système de déclaration volontaire. Compte tenu de la nature spontanée des déclarations et de l'absence de témoins, il est impossible de confirmer l'existence d'un lien de causalité entre le traitement par l'alprazolam et ces manifestations, à savoir : abus de drogues, pharmacodépendance, syndrome de sevrage, troubles gastro-intestinaux, hypomanie, manie, hépatite, œdème angioneurotique, œdème périphérique, élévation du taux d'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 cas d'effets comportementaux indésirables (p. ex. excitation, agitation, trouble de la concentration, confusion et hallucinations) signalés spontanément, les patients en cause avaient reçu simultanément d'autres médicaments agissant sur le SNC ou présentaient des affections psychiatriques sous-jacentes. Chez les patients ayant un trouble de la personnalité limite 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 par l'alprazolam chez des patients atteints du syndrome de stress post-traumatique.

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes traitées par une benzodiazépine en raison des effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez les personnes qui utilisent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les personnes âgées et les patients affaiblis.

Dépendance/sevrage : L'apparition d'une dépendance physique et d'un syndrome de sevrage à la fin du traitement par des benzodiazépines telles que TEVA-ALPRAZOLAM a été observée. Des symptômes graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés (*voir l'encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »*, Dépendance et emploi abusif ou détourné; *et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance*).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris TEVA-ALPRAZOLAM, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès.

- Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- 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.

(*Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités – Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes.*)

Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments agissant sur le SNC

Les benzodiazépines, y compris l'alprazolam, risquent de potentialiser les effets neurodépresseurs d'autres médicaments psychotropes, dont l'alcool, les narcotiques, les barbituriques, les antihistaminiques ou les anticonvulsivants, ou de produire des effets neurodépresseurs supplémentaires si elles sont administrées en association avec ce type de médicament. Lorsque l'alprazolam doit être administré en même temps que d'autres médicaments agissant sur le SNC, il faut tenir particulièrement compte des propriétés pharmacologiques de ces agents, compte tenu du risque d'effets additifs ou de potentialisation. On doit avertir les patients de ne pas prendre simultanément d'autres médicaments dépresseurs du SNC et de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement par l'alprazolam.

Opiïdes

En raison d'effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris TEVA-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 (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines).

Interactions pharmacocinétiques

Inhibiteurs de la CYP3A

Des interactions pharmacocinétiques peuvent se produire lorsque l'alprazolam est administré en concomitance avec des médicaments qui interfèrent avec sa biotransformation. Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier la CYP3A4) peuvent augmenter la concentration sérique d'alprazolam et renforcer son action. Des données provenant d'études cliniques et d'études *in vitro* sur l'alprazolam, ainsi que d'études cliniques sur des produits subissant le même type de biotransformation que l'alprazolam ont révélé que plusieurs médicaments interagissent à divers degrés avec l'alprazolam.

Antifongiques

Le kétoconazole et l'itraconazole sont des inhibiteurs puissants de la CYP3A. L'administration concomitante d'alprazolam et de kétoconazole, d'itraconazole ou d'autres antifongiques azolés est déconseillée (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Cette recommandation se fonde sur des données tirées d'études sur les interactions entre des benzodiazépines subissant un métabolisme similaire à celui de l'alprazolam, le 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 l'alprazolam (1 mg 2 f.p.j.) a été administré en même temps que la néfazodone (200 mg 2 f.p.j.) jusqu'à l'obtention de l'état d'équilibre, la concentration maximale, l'ASC et la demi-vie de l'alprazolam ont été multipliées par 2 environ. L'alprazolam n'a eu aucun effet sur la concentration plasmatique de la néfazodone, mais la concentration plasmatique du métabolite mCPP de la néfazodone a augmenté. L'administration concomitante d'alprazolam et de néfazodone a également été associée à une aggravation de la perturbation psychomotrice, qui serait due à une hausse de la concentration plasmatique d'alprazolam.

Il peut être indiqué de réduire la posologie de l'alprazolam lorsque celui-ci est administré en même temps que la néfazodone; par contre, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de la néfazodone. Les interactions entre ces deux produits lorsqu'ils sont administrés à fortes doses (telle la dose d'alprazolam administrée pour le traitement du trouble panique) n'ont pas fait l'objet d'études.

Fluvoxamine

Lorsque l'alprazolam (1 mg) a été 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 et sa C_{max} ont augmenté, respectivement, d'environ 100 % et 50 %, tandis que sa demi-vie plasmatique est passée de 19,8 heures à 33,9 heures. La C_{max} et l'ASC de la fluvoxamine ont diminué 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 seule ou en concomitance avec de la 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 a été plus longue (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 dépendent de la durée du traitement. L'administration de

faibles doses de ritonavir a grandement inhibé la clairance de l'alprazolam, entraînant 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 interrompre l'administration de ce produit pendant un 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 diminue de façon significative après l'instauration d'un traitement par 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 ont augmenté, respectivement, de 31 % et de 20 % en moyenne, à la suite de l'administration simultanée de comprimés d'alprazolam à des doses pouvant atteindre 4 mg/jour. La portée clinique de ces observations demeure inconnue.

Warfarine

L'administration de trois doses de 0,5 mg d'alprazolam par jour, pendant 14 jours, n'a pas modifié 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.

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'alprazolam est administré en même temps que la fluoxétine, le propoxyphène, le diltiazem ou des macrolides (antibiotiques), comme l'érythromycine et 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

Il faut éviter de prendre de l'alcool pendant le traitement par TEVA-ALPRAZOLAM (*voir* Médicaments agissant sur le SNC, ci-dessus).

Effets du médicament sur le mode de vie

Conduite d'un véhicule et activités dangereuses : Comme TEVA-ALPRAZOLAM a un effet dépressur sur le système nerveux central, il faut prévenir les patients de ne pas

entreprendre d'activités faisant appel à la vigilance mentale, au jugement ou à la coordination physique, comme la conduite d'une automobile ou l'utilisation de machines, particulièrement au début de la période d'ajustement posologique et jusqu'à ce qu'il ait été déterminé que TEVA-ALPRAZOLAM ne cause pas de somnolence ni d'étourdissements chez ces patients.

Alcool et autres dépresseurs du SNC : Il faut éviter de prendre de l'alcool et des neurodépresseurs pendant le traitement par TEVA-ALPRAZOLAM.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- TEVA-ALPRAZOLAM doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- L'arrêt brusque d'un traitement par TEVA-ALPRAZOLAM, ou la réduction rapide de la dose de ce médicament, peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (*voir l'encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »*, Sevrage; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance). Il faut éviter de mettre fin brusquement au traitement, même s'il a été de courte durée, et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous surveillance étroite.
- La diminution de la dose doit être adaptée pour chaque patient. Il faut accorder une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*, Posologie recommandée et réglage posologique – Arrêt du traitement).
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, il y a lieu d'envisager le report de la diminution graduelle de la dose ou de remonter la dose de benzodiazépine au palier précédent avant de procéder à la réduction progressive de la dose.
- Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des benzodiazépines (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Chutes et fractures).
- L'utilisation prolongée de TEVA-ALPRAZOLAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée.
- 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.
- TEVA-ALPRAZOLAM est une préparation à libération immédiate.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Troubles anxieux

Adultes : Chez l'adulte, la posologie initiale de TEVA-ALPRAZOLAM (alprazolam) est de 0,25 mg, deux ou trois fois par jour. Au besoin, on peut augmenter la dose par paliers de 0,25 mg selon la gravité des symptômes et la réponse du patient. On recommande d'augmenter d'abord la dose du coucher plutôt que celles de la journée. Les symptômes d'une très vive angoisse peuvent requérir une posologie initiale plus grande. La posologie optimale est celle qui permet la maîtrise symptomatique d'une angoisse excessive sans altérer les fonctions mentales et motrices. Exceptionnellement, il peut s'avérer nécessaire de porter la posologie à 3,0 mg par jour, au maximum, que l'on administrera en doses fractionnées.

Personnes âgées ou affaiblies : On recommande d'administrer la dose la plus faible possible particulièrement à ces patients, afin de prévenir l'ataxie et l'hypersédation. La posologie initiale est de 0,125 mg, 2 ou 3 fois par jour. Au besoin, on peut augmenter graduellement la dose, selon la tolérance et la réponse du patient.

Insuffisance rénale ou hépatique : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la dose est habituellement de 0,125 mg à 0,25 mg, 2 ou 3 fois par jour. Elle peut être augmentée progressivement, au besoin, si elle est tolérée.

Troubles paniques

La dose initiale habituelle est de 0,5 mg à 1 mg au coucher, ou de 0,5 mg, 3 fois par jour. Elle doit être ajustée jusqu'à ce que le patient ne présente plus de crises de panique. On ne doit pas augmenter la dose de plus de 1 mg tous les 3 ou 4 jours. Un schéma posologique comportant trois ou quatre doses quotidiennes peut réduire le risque de symptômes entre chaque crise, dont la survenue suggère une concentration plasmatique insuffisante.

Des doses de 1 à 10 mg/jour d'alprazolam ont été administrées dans le cadre d'essais contrôlés visant à établir l'efficacité de ce médicament dans le traitement du trouble panique. La posologie moyenne a été de 5 à 6 mg/jour. Parmi les quelque 1700 patients ayant participé à ces essais cliniques sur le traitement du trouble panique, environ 300 ont reçu des doses maximales d'alprazolam excédant 7 mg/jour, et approximativement 100 de ces 300 patients ont reçu des doses maximales de plus de 9 mg/jour. Quelques patients ont dû prendre 10 mg/jour pour obtenir un soulagement adéquat.

Étant donné qu'il faut souvent administrer des doses d'alprazolam de plus de 3 mg par jour aux patients atteints de trouble panique, 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 par TEVA-ALPRAZOLAM, il faut réduire la posologie lentement, conformément aux bonnes pratiques médicales. Il est recommandé de ne pas réduire la posologie quotidienne de TEVA-ALPRAZOLAM de plus 0,5 mg tous les 3 jours. Chez certains patients, la réduction doit être encore plus progressive. 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 à cesser un traitement de longue durée par l'alprazolam (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance).

SURDOSAGE

Symptômes

L'activité pharmacologique de l'alprazolam s'accroît avec le surdosage; ainsi, ses effets dépressifs sur le SNC peuvent se manifester à divers degrés, ce qui inclut la somnolence, la confusion, des difficultés d'élocution, des troubles de la coordination, une diminution 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, sauf si d'autres médicaments et/ou de l'éthanol ont été ingérés en concomitance. Des décès ont été associés à des surdosages d'alprazolam utilisé seul ainsi qu'à des surdosages d'autres benzodiazépines. On a aussi signalé des surdosages fatals chez des patients ayant pris une seule benzodiazépine, par exemple l'alprazolam, avec de l'alcool; les taux d'alcool mesurés chez certains de ces patients étaient inférieurs aux taux habituellement observés en cas de décès dus à l'alcool.

Traitement

On peut provoquer le vomissement si le patient est pleinement conscient. On doit surveiller les signes vitaux et, selon l'état de la victime, administrer les mesures de soutien générales. Un lavage gastrique doit être effectué dans les plus brefs délais. Il faut administrer des liquides par voie intraveineuse, au besoin, et maintenir la perméabilité des voies respiratoires.

Certaines expériences effectuées sur des animaux laboratoire ont montré que l'administration de doses massives d'alprazolam par voie intraveineuse peut causer un collapsus cardiorespiratoire. On peut inverser cet effet au moyen d'un respirateur à pression positive et d'une perfusion intraveineuse de lévartérol. D'autres expériences donnent à penser que l'hémodialyse ou la diurèse forcée sont peu utiles pour le traitement du surdosage par l'alprazolam ou des composés apparentés.

Le traitement du surdosage consiste essentiellement à soutenir les fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Le flumazénil, un antagoniste des récepteurs benzodiazépines, peut servir d'adjuvant au rétablissement des fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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. Une quantité considérable de données confirment que les actions pharmacologiques/thérapeutiques centrales de l'alprazolam sont liées à l'interaction avec ce complexe récepteur.

Pharmacocinétique

Absorption : L'alprazolam est bien absorbé par voie orale chez l'humain. 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 moyenne de l'alprazolam est d'environ 11 heures chez les adultes en bonne santé. Après administration de doses multiples 3 fois par jour, l'équilibre dynamique est atteint en 7 jours ou moins.

Biotransformation/excrétion : Chez l'humain, l'alprazolam subit une biotransformation importante, principalement sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). L'alprazolam se dégrade principalement par oxydation, entraînant la formation d'alpha-hydroxy-alprazolam et d'un dérivé benzophénonique, les deux principaux métabolites. Le métabolite alpha-hydroxy est ensuite transformé en diméthylalprazolam. Les métabolites alpha-hydroxy et diméthylalprazolam sont actifs, et leur demi-vie semble être similaire à celle de l'alprazolam, 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 qui suit présente quelques-unes des valeurs des paramètres pharmacocinétiques obtenues chez des adultes et des personnes âgées en bonne santé (âge moyen de 70 ans; min.-max. : 62 à 78 ans), ainsi que chez des sujets atteints d'obésité ou d'insuffisance hépatique ou rénale. La clairance a diminué et les demi-vies ont augmenté dans toutes les populations particulières de patients, à l'exception des

patients sous hémodialyse. La concentration plasmatique de pointe était atteinte plus tardivement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et chez les patients sous DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire).

Pharmacocinétique de l'alprazolam chez les populations particulières de patients 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	Personnes obèses	Maladie hépatique alcoolique	Insuffisance rénale terminale	
					Hémodialyse	DPCA
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)	Non précisée	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)	Non précisée	3,3 (0,5-8,0)	1,1 (0,5-2,0)	3,0 (0,5-6,0)
Cl (mL/min/kg)	1,33 (0,90-2,23)	0,86 (0,40-1,84)	0,59 (non disponible)	0,56 (0,17-1,46)	Non précisée	Non précisée
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 plasmatique non liée (%)	29,0 (25,0-32,8)	29,8 (25,0-35,4)	30,3 (26,4-35,4)	23,2 (16,9-32,8)	27,6 (22,7-30,7)	30,9 (28,0-34,2)

DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire
 C_{max} : concentration plasmatique de pointe
 t_{max} : délai d'obtention de la concentration de pointe
 Cl : clairance totale
 t_{1/2} : demi-vie d'élimination

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les comprimés entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-ALPRAZOLAM (alprazolam) se présente sous forme de comprimés ovales, blancs, biconvexes, portant la marque no | vo gravée d'un côté et 0.25 de l'autre, contenant 0,25 mg d'alprazolam.

TEVA-ALPRAZOLAM se présente aussi sous forme de comprimés ovales, biconvexes, de couleur pêche, portant la marque no | vo gravée d'un côté et 0.5 de l'autre, contenant 0,5 mg d'alprazolam.

Flacons de 100 et 1000 comprimés.

Chaque comprimé TEVA-ALPRAZOLAM dosé à 0,25 mg renferme 0,25 mg d'alprazolam ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

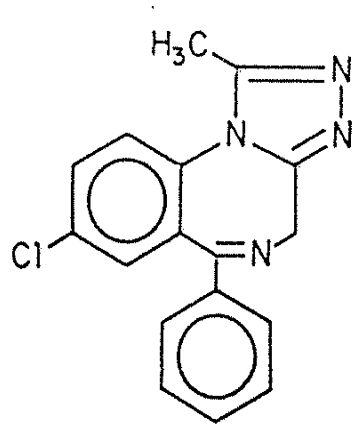
Chaque comprimé TEVA-ALPRAZOLAM dosé à 0,5 mg renferme 0,5 mg d'alprazolam ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, AD&C jaune n° 6 et AD&C rouge n° 3.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	alprazolam
Dénomination systématique :	4 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>][1,4]benzodiazépine 8-Chloro-1-méthyl-6-phényl
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ et 308,77 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	L'alprazolam est une benzodiazépine se présentant sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool.
-------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

Lors d'un essai contrôlé par placebo mené pendant 8 semaines 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) s'est révélé efficace pour éliminer ou atténuer les crises de panique et réduire l'évitement phobique.

Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm écart type) de deux types de comprimés de 0,5 mg d'alprazolam — TEVA-ALPRAZOLAM et Xanax^{MD} — mesurés dans le cadre d'une étude bilatérale croisée dans laquelle les sujets ont reçu une dose unique du produit :

Paramètres pharmacocinétiques pour l'alprazolam :

	TEVA-ALPRAZOLAM (2 comprimés de 0,5 mg)	Xanax ^{MD} (2 comprimés de 0,5 mg)	Pourcentage de Xanax ^{MD}
ASC _t * (ng•h/mL)	182,1 (30)	180,2 (31)	101
ASC _l * (ng•h/mL)	195,0 (31)	195,0 (30)	100
C _{max} * (ng/mL)	13,49 (21)	13,49 (17)	100
t _{max} ⁺ (h)	1,33 (0,92)	1,67 (0,89)	--
t _{1/2} ⁺ (h)	10,58 (3,96)	10,36 (3,07)	--

* Moyenne géométrique (CV)

⁺ Moyenne arithmétique (ÉT)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'activité anxiolytique de l'alprazolam a été démontrée à l'aide de différentes épreuves effectuées chez la souris, le rat, le chat et le singe. Même s'il s'apparentait au diazépam sur le plan qualitatif, l'alprazolam s'est généralement montré de 3 à 5 fois plus puissant. Chez la souris, la prise d'alprazolam a prolongé la survie hypoxique, diminué la fréquence du cabrage lors des tests en champ libre et réduit l'agressivité induite par la stimulation électrique ou par l'isolement. L'alprazolam a exercé un effet antagoniste sur les convulsions provoquées par des doses de pentétrazol chez la souris, le rat et le chat. Il a atténué le comportement conflictuel chez le rat et a abaissé les concentrations plasmatiques de corticostéroïdes chez des rats stressés. À l'instar du diazépam, l'alprazolam a augmenté l'activité des ondes bêta à l'électroencéphalogramme chez le chat et le singe.

Chez 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 aux 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.

À l'instar des autres benzodiazépines, l'alprazolam a causé une dépendance physique directe lorsque de fortes doses étaient administrées continuellement à des rats et à des souris. 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 dans 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 par 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.

Des études sur la fonction cardiopulmonaire menées chez le chien ont montré que l'administration intraveineuse de doses suprathérapeutiques d'alprazolam a légèrement abaissé la tension artérielle, mais qu'elle a eu peu d'effets sur les autres paramètres cardiovasculaires. Une légère diminution de la fonction respiratoire a été observée dans ces études.

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

Pharmacocinétique

Dans plusieurs études, le délai d'obtention moyen du pic plasmatique de l'alprazolam se situait entre 0,9 et 2,4 heures lorsque ce médicament était administré par voie orale sous forme de comprimé. 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 %. Aux doses de 0,5 à 2 mg, la concentration sérique d'alprazolam était proportionnelle à la dose. Les concentrations sériques maximales ont varié, en moyenne, de 8 ng/mL, pour une dose de 0,5 mg, à 26,5 ng/mL, pour une dose de 2 mg. D'après les études des concentrations sériques calculées selon un modèle à un compartiment, la demi-vie d'élimination moyenne était de 9,5 à 15 heures.

Selon des études sur la liaison aux protéines effectuées avec du sérum humain à 37 °C, lorsque les concentrations se situaient entre 30 et 1000 ng/mL, le taux de liaison de l'alprazolam était de

80 % et ne dépendait pas de la concentration; le taux de liaison à l'albumine sérique humaine était de 68 %.

Les concentrations sériques d'alprazolam ont augmenté après une administration de trois doses par jour, et ont atteint l'état d'équilibre dans un délai de 7 jours.

La principale voie d'excrétion des produits apparentés au médicament a été l'urine. Après la prise d'une dose de 2 mg d'alprazolam marqué au ^{14}C , la récupération moyenne de ^{14}C a été de 79 % dans l'urine et de 7 % dans les selles. La clairance rénale moyenne était de 371 mL/h, tandis que le taux de filtration glomérulaire normal est de 7500 mL/h. L'excrétion rénale semble faire intervenir la filtration glomérulaire et la réabsorption est importante.

Le métabolisme de l'alprazolam était important, et 29 métabolites ont été retrouvés dans l'urine. Trois voies métaboliques ont été isolées : (1) oxydation du groupe 1-méthyle donnant naissance au métabolite principal, alpha-hydroxy-alprazolam, suivie d'une oxydation ultérieure 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. Étant donné que les concentrations plasmatiques de ces métabolites étaient très faibles, il n'a pas été possible d'effectuer une étude approfondie des données pharmacocinétiques. On croit toutefois que leur demi-vie d'élimination est similaire à celle de l'alprazolam.

La distribution tissulaire de l'alprazolam marqué au ^{14}C a été étudiée par autoradiographie du corps entier (sur coupes) chez des souris ayant reçu des doses de 2,2 mg/kg du médicament par voies orale et intraveineuse. Des substances apparentées au produit ont rapidement pénétré dans le système nerveux central et ont été largement distribuées dans les autres tissus, sans rétention prolongée. De faibles concentrations de substances apparentées au produit ont été observées chez les fœtus de souris gravides. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale de 0,3 mg/kg d'alprazolam marqué au ^{14}C , les concentrations de l'équivalent du produit dans le lait ont atteint, en moyenne, 17 ng/mL après 6 heures et 18 ng/mL après 12 heures.

Populations particulières

Des variations de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion des benzodiazépines ont été signalées en lien avec diverses affections, y compris l'alcoolisme, le dysfonctionnement hépatique et le dysfonctionnement rénal. De telles variations ont aussi été observées chez des patients âgés. On a noté une demi-vie moyenne de l'alprazolam de 16,3 heures chez des personnes âgées en bonne santé (min.-max. : 9,0-26,9 heures, n = 16) comparativement à 11,0 heures (min.-max. : 6,3-15,8 heures, n = 16) chez des adultes en bonne santé. Chez des patients atteints de maladie hépatique alcoolique, la demi-vie de l'alprazolam se situait entre 5,8 et 65,3 heures (moyenne : 19,7 heures, n = 17) comparativement à des valeurs allant de 6,3 à 26,9 heures (moyenne : 11,4 heures, n = 17) chez des sujets en bonne santé. Dans un groupe de sujets obèses, la demi-vie de l'alprazolam se situait entre 9,9 et 40,4 heures (moyenne : 21,8 heures, n = 12) comparativement à des valeurs allant de 6,3 à 15,8 heures (moyenne : 10,6 heures, n = 12) chez des sujets en bonne santé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Dans des études sur la souris, la DL₅₀ de l'alprazolam se situait entre 500 et 682 mg/kg lorsque celui-ci était administré par voie intrapéritonéale; chez le rat, la DL₅₀ se situait entre 331 et 2171 mg/kg pour la voie orale et entre 409 et 819 mg/kg pour la voie intrapéritonéale. Les signes de toxicité observés ont été un endormissement rapide et des convulsions.

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 deux études de 1 mois chacune, des doses orales de 0, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour d'alprazolam ont causé une dépression et une ataxie entraînant une diminution de l'appétit et une perte de poids. Les doses de 100 et de 300 mg/kg ont produit des ulcères gastriques. À la dose de 300 mg/kg, les lésions gastriques ont causé des hémorragies qui se sont soldées par une baisse des taux d'hématocrite et d'hémoglobine, et la présence d'érythrocytes nucléés dans les frottis. On a également observé à cette dose des cellules géantes multinucléées dans les canalicules testiculaires (chez 2 des 4 mâles) et une dégénérescence des cellules canaliculaires (chez les 4 mâles).

Dans deux autres études sur l'alprazolam par voie orale d'une durée de 3 mois, la dépression et l'ataxie ont aussi été constatées, et ce, à toutes les doses étudiées (0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour). Dans le groupe recevant la dose de 100 mg/kg/jour, on a constaté une atrophie du thymus, des ulcères gastriques et une baisse du taux d'hémoglobine, d'hématocrite et d'érythrocytes consécutive aux hémorragies causées par les ulcères. Dans une des études, la dose de 100 mg/kg/jour a produit une atrophie testiculaire (chez 15 des 15 mâles) et une baisse du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme (chez 11 des 15 mâles). Dans l'autre étude, cette même dose a causé une atrophie de quelques canalicules testiculaires (chez 1 des 2 mâles) et l'apparition de cellules géantes multinucléées dans les canalicules (chez 2 des 2 mâles).

Dans une étude de 2 ans (0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour d'alprazolam par voie orale), les doses de 10 mg/kg et de 30 mg/kg ont été associées à des convulsions liées à la dose et à la durée du traitement. La survie était significativement plus courte chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose de 30 mg/kg/jour et chez les mâles ayant reçu la dose de 10 mg/kg/jour. Une atrophie des testicules et une baisse du nombre de spermatozoïdes matures dans l'épididyme ont été constatées chez 18 des 44 mâles ayant reçu la dose de 30 mg/kg/jour. Chez les femelles, on a observé une nette tendance, reliée à la dose, aux télangiectasies. Celles-ci prenaient la forme de taches rouges sporadiques d'environ 1 mm de diamètre. Sur le plan histologique, les sinusoides hépatiques étaient dilatés et remplis de sang. On a constaté que les cas de cataractes (chez les

femelles) et de vascularisation cornéenne (chez les mâles) avaient tendance à augmenter avec la dose. Ces lésions ne sont apparues qu'après 11 mois de traitement.

Chien

Des doses de 10 à 300 mg/kg/jour d'alprazolam ont été administrées par voie orale à des chiens pendant 10 jours. Une sédation et une ataxie ont été observées à toutes les doses, et une légère hausse des taux de cholestérol, de glucose, de phosphatase alcaline et de SGPT a été relevée.

Dans une étude de 3 mois, des chiens ont reçu par voie orale de l'alprazolam à 0, 1, 10 ou 100 mg/kg/jour. Les doses de 10 mg/kg/jour et de 100 mg/kg/jour ont causé une incoordination et une ataxie.

Dans le groupe recevant la dose élevée (100 mg/kg/jour), on a constaté une élévation des taux de phosphatases alcalines, une baisse des taux d'érythrocytes, d'hématocrite et d'hémoglobine, et une augmentation du nombre de foyers hépatiques renfermant des hépatocytes dégénérés ainsi que des neutrophiles et des lymphocytes. Cette même dose a produit des convulsions chez deux des quatre chiens qui recevaient cette dose.

Lors d'une étude de 12 mois, des chiens ont reçu des doses orales de 0, 0,3, 1, 3, 10 et 30 mg/kg/jour d'alprazolam. Des troubles de la coordination légers ou modérés ont été observés chez les chiens recevant des doses de 3, 10 ou 30 mg/kg/jour. Des convulsions ont été relevées chez tous les chiens recevant des doses de 10 ou 30 mg/kg/jour et chez quatre des six chiens ayant reçu des doses de 3 mg/kg/jour. À la fin du traitement, on a soumis les chiens à une période de sevrage de 5 jours pour évaluer le risque de pharmacodépendance. Une perte d'appétit et une perte de poids ont été observées après l'arrêt du traitement. La température corporelle a augmenté en fonction de la dose. Des convulsions sont survenues chez tous les chiens ayant reçu des doses de 10 ou de 30 mg/kg/jour qui étaient encore vivants lors de la période de sevrage, et chez seulement un des cinq chiens ayant reçu 3 mg/kg/jour d'alprazolam.

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. Tous les fœtus des rates du groupe ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour ont été résorbés. L'incidence de résorption était liée à la dose, et on a constaté une diminution du poids des petits. Se sont avérées significativement plus fréquentes l'absence de métacarpiens aux doses de 10 et de 30 mg/kg/jour et l'agénésie des sternèbres aux doses de 5 et de 10 mg/kg/jour. Aucun signe d'immaturité squelettique n'a été observé, et l'ossature des petits de 2 semaines de rates ayant mené leur gestation à terme et allaité leur progéniture au cours de cette période était complète. Dans une étude, on a constaté des anomalies cardiovasculaires chez 4 des 35 animaux ayant reçu la dose de 30 mg/kg/jour, mais ces anomalies n'ont pas été observées dans deux autres études effectuées avec la même dose.

Deux semaines (14 jours) 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. On a relevé une légère augmentation du nombre moyen de résorptions par portée à la dose de

5 mg/kg/jour, et une légère hausse du nombre moyen de rats mort-nés par portée aux deux doses. Le poids à la naissance était inférieur et la survie postnatale légèrement plus faible à la dose de 5 mg/kg/jour. L'administration de 2 et de 5 mg/kg/jour d'alprazolam à des mâles pendant les 60 jours précédant l'accouplement s'est traduite par une réduction du taux de conception chez les femelles accouplées à un mâle ayant reçu la dose de 5 mg/kg/jour.

Des doses de 10 et de 30 mg/kg/jour ont été administrées à des lapines gravides, par intubation gastrique, du 6^e au 18^e jour de leur gestation. Six des 27 animaux ayant reçu la dose de 30 mg/kg sont morts. La majorité des fœtus ont été résorbés, tandis que ceux qui ont survécu présentaient un poids plus faible à la naissance. Il y a eu une augmentation, reliée à la dose, du nombre d'animaux nés avec des côtes surnuméraires. L'incidence de malformations costales et de fusion des vertèbres et sternèbres chez les animaux traités était faible. La majorité des fœtus de mères ayant reçu la dose de 30 mg/kg n'avaient pas de centre d'ossification dans les phalanges du premier doigt de la patte antérieure ou de métacarpien au même doigt, ou les deux. Aux deux doses, les rejetons avaient une queue plus courte et un plus petit nombre de vertèbres caudales. 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 ont été administrées à des lapines gravides, par intubation gastrique, du 6^e au 18^e jour de leur gestation. La dose de 5 mg/kg a causé une augmentation du taux d'incidence de côtes surnuméraires, tandis que les deux doses ont produit une agénésie du premier métacarpien et de la phalange proximale à la patte antérieure. On a relevé des cas de fusion des côtes et des vertèbres à la dose de 2 mg/kg/jour, et des cas de fusion et de mauvaise position des vertèbres à la dose de 5 mg/kg/jour.

Des doses de 2 et de 5 mg/kg ont été administrées à des lapines gravides, par intubation gastrique, du 6^e au 18^e jour de leur gestation. Dans cette étude, les femelles ont mis bas et ont pu allaiter leurs petits pendant 4 jours. L'examen macroscopique des viscères et du squelette n'a pas révélé d'anomalies constantes qui pourraient être liées au médicament ou à la dose.

Neurotoxicité pour le 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 et entraîner des déficits cognitifs et comportementaux à long terme chez les jeunes animaux lorsque ces agents sont administrés durant la phase de pointe du développement du cerveau. D'après des comparaisons effectuées entre différentes espèces animales, la fenêtre de vulnérabilité du cerveau à ces effets correspondrait, chez l'être 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 de ces observations non cliniques chez l'être humain.

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*, 9th edition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE eds. 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 Benzodiazepine overdose with flumazenil – The Flumazenil in benzodiazepine intoxication multicenter study group. *Clin Ther* 1992; 14:978-995.

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; 67:335-341.
19. Greenblat 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; 19:293-296.
20. Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and Sedatives; ethanol. In Goodman and Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9th edition. Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE eds. McGraw-Hill, New York, 1995.
21. Itil TM. Discrimination between some hypnotic and anxiolytic drugs by computer-analyzed 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 analyzed 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 Y 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; 8:461-475.
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;40:231-236.
32. Patrias JM, DiPiro JT, Cheung RPF, Townsend RJ. Effect of alprazolam on phenytoin pharmacokinetics. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:2A32.
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; 11:149-152.
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 Pharmacol* 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; 23:124-128.
46. Étude de biodisponibilité comparative bilatérale des comprimés d'alprazolam à 0,5 mg, menée le 29 juin 1988 chez des volontaires en bonne santé. Données internes de Teva Canada Limitée.
47. Monographie de XANAX^{MD}, Pfizer Canada Inc. N° de contrôle : 245344, date de révision : 11 mai 2021.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 **TEVA-ALPRAZOLAM**
(alprazolam)
Comprimés de 0,25 mg et de 0,5 mg
USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-ALPRAZOLAM (comprimés d'alprazolam) 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 TEVA-ALPRAZOLAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec un membre de votre équipe soignante.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit TEVA-ALPRAZOLAM pour soulager vos symptômes :

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

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant d'entreprendre le traitement par TEVA-ALPRAZOLAM. Ce médicament pourrait ne pas être efficace pour vous, et vous pourriez être plus sensible à ses effets indésirables.

Les effets de ce médicament :

TEVA-ALPRAZOLAM contient un ingrédient actif, l'alprazolam, qui appartient à une classe de médicaments appelés benzodiazépines. TEVA-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 TEVA-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 TEVA-ALPRAZOLAM ou à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux entrant dans sa composition (voir la section « **Les ingrédients non médicinaux sont** »);
- si vous avez un glaucome aigu à angle fermé, une maladie associée à une élévation de la pression dans l'œil, 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.

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

L'ingrédient médicamenteux est :

L'alprazolam.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Tous les comprimés contiennent de la cellulose microcristalline, du glycolate d'amidon sodique, du lactose monohydraté, du laurylsulfate de sodium et du stéarate de magnésium.

Les comprimés à 0,5 mg contiennent aussi du AD&C jaune n° 6 et du AD&C rouge n° 3.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-ALPRAZOLAM (alprazolam) se présente sous forme de comprimés ovales, blancs, biconvexes, portant la marque no | vo gravée d'un côté et 0.25 de l'autre, contenant 0,25 mg d'alprazolam.

TEVA-ALPRAZOLAM se présente aussi sous forme de comprimés ovales, biconvexes, de couleur pêche, portant la marque no | vo gravée d'un côté et 0.5 de l'autre, contenant 0,5 mg d'alprazolam.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dépendance et emploi abusif ou détourné : Même si vous prenez TEVA-ALPRAZOLAM comme il vous a été prescrit, vous courez un risque d'emploi abusif ou détourné de ces médicaments ou de dépendance. Cette situation peut se solder par une surdose ou la mort, surtout si le médicament est pris avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

Votre médecin doit :

- vous informer des risques du traitement par TEVA-ALPRAZOLAM ainsi que des autres traitements possibles (y compris ceux qui ne sont pas médicamenteux);
- évaluer le risque de tels comportements avant de vous prescrire TEVA-ALPRAZOLAM;
- vous suivre de près pendant votre traitement par TEVA-ALPRAZOLAM pour détecter tout signe ou symptôme d'emploi détourné ou abusif. Si vous

éprouvez un état de manque pendant le traitement par TEVA-ALPRAZOLAM, ou que vous ne le prenez pas de la façon prescrite, informez-en votre médecin sans tarder.

Conservez TEVA-ALPRAZOLAM en lieu sûr, pour éviter tout vol ou emploi détourné.

Sevrage : Si vous arrêtez de prendre TEVA-ALPRAZOLAM brusquement, que vous diminuez votre dose trop vite ou que vous changez de médicament, vous pourriez avoir des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels (*voir la section « Sevrage » ci-dessous*).

Consultez toujours votre médecin avant d'arrêter votre traitement par TEVA-ALPRAZOLAM, de réduire votre dose ou de changer de médicament.

Utilisation de TEVA-ALPRAZOLAM avec des opioïdes : La prise de TEVA-ALPRAZOLAM avec des médicaments opioïdes peut causer :

- de la somnolence grave,
- une diminution de la vigilance,
- des problèmes respiratoires,
- le coma,
- le décès.

Sevrage

Vous devez absolument communiquer avec votre médecin avant de réduire la dose de TEVA-ALPRAZOLAM ou d'arrêter votre traitement. Le fait d'arrêter brusquement le traitement par TEVA-ALPRAZOLAM, de réduire trop vite la dose de ce médicament ou de changer de médicament peut entraîner des symptômes de sevrage qui peuvent être d'intensité légère à forte ou même potentiellement mortels. Certains des symptômes de sevrage peuvent durer des mois après la fin du traitement par TEVA-ALPRAZOLAM.

Le risque de symptômes de sevrage est plus grand si vous prenez TEVA-ALPRAZOLAM pendant une longue période ou à fortes doses. Ces symptômes peuvent toutefois se manifester même si vous prenez TEVA-ALPRAZOLAM de la façon prescrite pendant une courte période ou que vous réduisez lentement votre dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de la maladie pour laquelle vous êtes traité. Après la fin du traitement, il peut être difficile de déterminer si vous êtes en sevrage ou si votre maladie réapparaît (rechute).

Avertissez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez des symptômes de sevrage à la fin de votre traitement ou après avoir changé de médicament. Dans les cas graves, ils peuvent se traduire par :

- l'impression de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- une confusion grave, des frissons, des battements cardiaques irréguliers et une transpiration abondante (delirium tremens);
- une humeur dépressive;

- l'impression d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- le fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas là (hallucinations);
- une hyperactivité du comportement et des pensées (manie);
- le fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies (psychose);
- des convulsions, y compris certaines qui ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes;
- des pensées ou des comportements suicidaires.

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

Pour connaître d'autres symptômes de sevrage, voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (plus bas).

Pour réduire le risque de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez avec votre médecin avant de réduire la dose de TEVA-ALPRAZOLAM, d'arrêter votre traitement ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger;
- avertissez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir mis fin à votre traitement ou changé de médicament.

Risque de dépendance

Comme c'est le cas pour les autres benzodiazépines, la prise de TEVA-ALPRAZOLAM peut entraîner 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.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre TEVA-ALPRAZOLAM dans les cas suivants :

- Vous avez déjà eu des problèmes :
 - de consommation de substances, comme des médicaments prescrits ou des drogues illicites;
 - de consommation d'alcool.
- Vous avez déjà fait des crises d'épilepsie ou eu des convulsions (tremblements violents et involontaires avec ou sans perte de connaissance).
- 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 régulièrement de l'alcool;
- Vous faites une intolérance au lactose.

Effets sur la vigilance

Comme TEVA-ALPRAZOLAM peut rendre somnolent et réduire la vigilance, évitez de faire des activités qui exigent de l'attention (comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines) jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament. La consommation d'alcool peut

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

accentuer cet effet de l'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 perte de mémoire

Des cas de perte de mémoire ont été rapportés. Ceux-ci sont survenus chez des personnes qui prenaient le médicament aux doses habituelles.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme TEVA-ALPRAZOLAM peuvent causer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Le risque de chute, et donc de fractures ou d'autres blessures liées aux chutes, est plus grand, surtout si vous :

- prenez d'autres sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes âgé;
- avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile.

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

Les effets sédatifs de TEVA-ALPRAZOLAM peuvent s'intensifier si on le prend avec de l'alcool ou d'autres substances 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. **Ne prenez pas** TEVA-ALPRAZOLAM avec de l'alcool **ni** avec un de ces médicaments sans d'abord consulter votre médecin.

Utilisation de TEVA-ALPRAZOLAM avec des opioïdes :

La prise de TEVA-ALPRAZOLAM avec des opioïdes peut causer des étourdissements et des problèmes respiratoires graves.

Avertissez votre médecin si :

- vous prenez des opioïdes;
- on vous prescrit un opioïde après le début du traitement par TEVA-ALPRAZOLAM.
- NE PAS conduire, utiliser de machines ni faire des activités qui exigent de l'attention jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à la prise d'un opioïde, de TEVA-ALPRAZOLAM.

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 les dernières semaines de sa grossesse ou durant l'accouchement 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 planifiez une grossesse, consultez votre médecin avant de prendre TEVA-ALPRAZOLAM.

Allaitement

TEVA-ALPRAZOLAM peut passer dans le lait maternel. Il faut donc éviter de prendre ce médicament si vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

La prise de TEVA-ALPRAZOLAM avec des médicaments opioïdes peut causer :

- de la somnolence grave,
- des problèmes respiratoires,
- le coma,
- le décès.

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 naturels.

Les effets secondaires de TEVA-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 TEVA-ALPRAZOLAM, et **ne prenez pas** TEVA-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 (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).

TEVA-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 TEVA-ALPRAZOLAM dans le sang et, de ce fait, intensifier ses effets secondaires.

D'autres médicaments peuvent modifier la concentration de TEVA-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 TEVA-ALPRAZOLAM, parlez-en à votre médecin, car TEVA-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.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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 d'anxiété	0,25 mg, 2 ou 3 fois par jour. Maximum de 3 mg/jour.
Trouble panique	0,5 mg, 3 fois par jour. Maximum de 10 mg/jour.

La dose quotidienne totale doit être prise selon les directives 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 diminuera progressivement votre dose et vous dira quand vous devrez cesser de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger, pour éviter les symptômes de sevrage.

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

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 TEVA-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 TEVA-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.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TEVA-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 TEVA-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
- Chutes et fractures
- Troubles de la mémoire
- Constipation
- Difficultés 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, TEVA-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 TEVA-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 TEVA-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 professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une assistance
	Seulement pour les effets	Dans tous les	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

	secondaires graves	cas	médicale immédiate
Rares			
Problèmes de comportement inhabituel (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaine, agitation, irritabilité, hallucinations (entendre ou voir des choses qui ne sont pas réelles) ou 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, respiration sifflante, 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 graves (éruption cutanée pouvant être très marquée, rougeur de la peau, formation de cloques sur les lèvres, les paupières ou la bouche, peau qui pèle)			✓
Élévation de la pression dans les yeux (modification de la vision périphérique, accès de douleur intense à l'œil, baisse de l'acuité visuelle ou vue brouillée, perception d'un halo semblable à un arc-en-ciel autour des sources lumineuses, sensation de gonflement des yeux)			✓
Fréquence inconnue			
Surdose : somnolence extrême, confusion, difficultés d'élocution, lenteur des réflexes, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, mouvements involontaires des yeux et baisse de la pression sanguine			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Symptômes graves de sevrage, dont les suivants : Catatonie :		✓	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

<p>impression de ne pas pouvoir bouger ni réagir</p> <p>Delirium tremens :</p> <p>confusion grave, frissons, battements de cœur irréguliers et transpiration abondante</p> <p>Humeur dépressive</p> <p>Dissociation : impression de perdre le contact avec la réalité</p> <p>Hallucinations : fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas là</p> <p>Manie : hyperactivité du comportement et des pensées</p> <p>Psyhose : fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies</p> <p>Convulsions (crises d'épilepsie dont certaines ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes) : perte de connaissance avec tremblements involontaires</p> <p>Pensées ou comportements suicidaires</p> <p>Autres symptômes possibles : Crampes abdominales, problèmes de mémoire ou de concentration, diarrhée, malaise ou agitation, anxiété grave ou crises de panique, maux de tête, sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques, tremblements, vomissements, difficulté à dormir,</p>				<p>irritabilité, douleur ou raideur musculaires, sensation de brûlure ou de picotement aux mains, aux bras, aux jambes ou aux pieds, transpiration</p>
--	--	--	--	--

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ALPRAZOLAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à
druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada

Dernière révision : 18 août 2021