

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam EG 0,25 mg tabletten
Alprazolam EG 0,5 mg tabletten
Alprazolam EG 1 mg tabletten
Alprazolam EG 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet Alprazolam EG bevat respectievelijk 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg of 2 mg alprazolam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Alprazolam EG 0,25 mg bevat 97,32 mg lactosemonohydraat en 0,12 mg natriumbenzoaat (E211).

Elke tablet Alprazolam EG 0,5 mg bevat 97,00 mg lactosemonohydraat en 0,12 mg natriumbenzoaat (E211).

Elke tablet Alprazolam EG 1 mg bevat 96,53 mg lactosemonohydraat en 0,12 mg natriumbenzoaat (E211).

Elke tablet Alprazolam EG 2 mg bevat 193,13 mg lactosemonohydraat en 0,23 mg natriumbenzoaat (E211).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Deelbare tabletten. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alprazolam EG is geïndiceerd voor de kortdurende symptomatische behandeling van angst bij volwassenen. Alprazolam EG is alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig is, invaliderend of de persoon aan extreme stress blootstelt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandelingsduur

Alprazolam EG moet worden gebruikt in de laagst mogelijke effectieve dosis, voor de kortst mogelijke tijd en voor een maximum van 2-4 weken. De noodzaak van voortzetting van de behandeling moet regelmatig opnieuw worden beoordeeld. Een langdurige behandeling wordt niet aanbevolen. Het risico op afhankelijkheid kan toenemen met de dosis en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering

De optimale dosis Alprazolam EG (alprazolam) dient individueel te worden vastgesteld volgens de ernst van de symptomen en de reactie van de patiënt. Bij ernstige nevenwerkingen met de aanvangsdosering,

dient de dosis te worden verlaagd. De gebruikelijke dagelijkse dosis zal bij de meeste patiënten voldoende zijn. In de zeldzame gevallen waarbij een hogere dosering vereist is, dient deze geleidelijk aangepast, te beginnen met een hogere avonddosis, om bijwerkingen te vermijden. In het algemeen zullen patiënten die nog geen psychotrope middelen genomen hebben lagere doses vereisen dan dezen die reeds werden behandeld met tranquillizers, antidepressiva of hypnotica of dan chronische alcoholici. Om ataxie en oversedatie te voorkomen is het aan te raden de laagste effectieve dosis te gebruiken. Dit is vooral van belang bij bejaarde en/of verzwakte patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van alprazolam bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld; daarom wordt het gebruik van alprazolam niet aanbevolen.

Behandeling van angst

Dagelijkse dosering. De gebruikelijke startdosis varieert van 0,25 mg tot 0,5 mg driemaal daags. Deze dosering kan worden aangepast aan de behoefte van de patiënt, tot een maximale gespreide dagelijkse dosis van 4 mg.

Behandeling van geriatrische of verzwakte patiënten

Bij geriatrische of verzwakte patiënten is de gebruikelijke startdosis 0,25 mg twee- tot driemaal daags, zo nodig te verhogen afhankelijk van de tolerantie.

De startdosis dient te worden verlaagd wanneer er bijwerkingen optreden.

Staken van de behandeling

Aangezien het om een symptomatische behandeling gaat, kunnen de oorspronkelijke symptomen na het staken van de behandeling opnieuw naar voor treden. De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd om ontweningsverschijnselen te voorkomen.

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De patiënt moet regelmatig geherevalueerd worden en de noodzaak van een verlengde behandeling moet geëvalueerd worden, zeker wanneer de symptomen van de patiënt milder zijn en geen behandeling met geneesmiddelen meer zouden kunnen vereisen. De algemene duur van de behandeling mag niet meer dan 2 tot 4 weken bedragen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Alprazolam EG is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- myasthenia gravis.
- ernstige respiratoire insufficiëntie.
- slaapapneusyndroom.
- ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandelingsduur

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn en niet langer dan 2-4 weken (zie rubriek 4.2). Verlenging van de behandeling na deze perioden mag slechts plaatsvinden na her-evaluatie van de situatie.

Het kan zinvol zijn om de patiënt bij aanvang van de behandeling te informeren dat de behandeling in de tijd beperkt is en om precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd. Er zijn

aanwijzingen dat ontwenningssverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval bij gebruik van kortwerkende benzodiazepinen, vooral bij hoge doses. Bij gebruik van langwerkende benzodiazepines is het belangrijk om de patiënt te informeren dat hij/zij niet mag overstappen op een kortwerkende benzodiazepine, omdat dan ontwenningssverschijnselen kunnen optreden.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot gewenning en fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling, en het is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

Geneesmiddelaafhankelijkheid kan optreden bij therapeutische dosissen en/of bij patiënten zonder specifieke risicofactor. Het risico op geneesmiddelaafhankelijkheid is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van verschillende benzodiazepinen, ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie. Er zijn eveneens gevallen van misbruik gemeld.

Onthoudingssymptomen

Snelle afbouw of plotse staking van benzodiazepinen, met inbegrip van alprazolam, kan leiden tot reboundfenomenen of onthoudingssymptomen (zie rubriek 4.8). Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen. Deze tekenen en symptomen, en vooral de ernstigere vormen, worden over het algemeen het vaakst gezien bij patiënten die langdurig met buitensporige hoge doses zijn behandeld. Onthoudingssymptomen zijn echter ook gemeld na abrupte staking van therapeutische doses benzodiazepinen. Daarom moet bij stopzetting van de behandeling de dosis dus geleidelijk en met gepaste medische controle worden afgebouwd (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening” en “staken van de behandeling”), vooral bij epileptici.

Bijzondere patiëntengroepen

Voorzichtigheid is vooral geboden bij het voorschrijven van benzodiazepinen aan personen die neigen tot misbruik van geneesmiddelen (b.v. alcoholici, drugverslaafden), daar bij deze patiënten een predispositie tot gewenning en afhankelijkheid bestaat (zie rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of lichte tot matige leverinsufficiëntie dienen de gebruikelijke voorzorgen in acht te worden genomen.

De nodige voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij patiënten met acuut gesloten kamerhoekglaucoom.

Oudere patiënten

Benzodiazepines en aanverwante producten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen wegens het risico op sedatie en/of zwakte van het skeletspierstelsel die het vallen kunnen bevorderen, vaak met ernstige gevolgen bij deze populatie. Bij geriatrie of verzwakte patiënten is het aan te raden de laagste effectieve dosis te gebruiken om ataxie of oversedatie te voorkomen.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van het product bij patiënten onder de achttien jaar werden niet onderzocht, daarom wordt het gebruik van alprazolam niet aanbevolen.

Tolerantie

Tolerantie of verhoging van de dosis worden zelden waargenomen met alprazolam. Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van benzodiazepines enigszins verminderen. Tolerantie tegenover de sedatieve werking werden aangetoond, maar niet tegenover het angstwerend effect van alprazolam.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige middelen dienen niet als enige behandeling voor depressie worden gebruikt omdat ze het risico op zelfmoord kunnen bespoedigen of verhogen. Bijgevolg moet

alprazolam met voorzichtigheid worden gebruikt en moet een kleine verpakking worden voorgeschreven bij patiënten met tekenen en symptomen van een depressieve stoornis of zelfmoordneigingen.

Periodes van hypomanie en manie werden gemeld in associatie met het gebruik van alprazolam bij depressieve patiënten.

Bij gebruik van benzodiazepinen is bekend dat de volgende reacties zich kunnen voordoen: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere ongunstige gedragseffecten. Indien dit voorkomt, dient gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt. De kans dat deze verschijnselen zich voordoen is groter bij kinderen en ouderen.

Benzodiazepines moeten met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit komt meestal enkele uren na inname van het middel voor. Om dit risico te verminderen, dienen patiënten ervoor te zorgen dat ze na de inname 7 tot 8 uur ononderbroken slaap hebben.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Alprazolam EG en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam EG met opioïden te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Alprazolam EG gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren (waar toepasselijk) dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (zie rubriek 4.5).

Alprazolam EG bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Alprazolam EG bevat natriumbenzoaat (E211)

Alprazolam EG 0,25 mg, 0,5 mg en 1 mg tabletten: Dit middel bevat 0,12 mg natriumbenzoaat in elke tablet.

Alprazolam EG 2 mg tabletten: Dit middel bevat 0,23 mg natriumbenzoaat.

Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken). Deze kan overgaan in kernicterus (ophopingen van ongeconjugerd bilirubine in het hersenweefsel).

Alprazolam EG bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepinen, waaronder alprazolam, veroorzaken een additief onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel (CZS) indien samen gebruikt met andere anti-psychotica (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, bepaalde anti-depressiva, opiaten, anticonvulsiva, sederende H1-antihistaminica, alcohol en andere middelen die het CZS onderdrukken. Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van geneesmiddelen die de ademhalingsfunctie onderdrukken, zoals opiaten (analgetica, antitussiva of substitutiebehandelingen), vooral bij ouderen.

Narcotische analgetica kunnen de euforie versterken, waardoor de psychische afhankelijkheid toeneemt.

Beïnvloeding van de protrombinetijden en de warfarineplasma'spiegels kon niet worden vastgesteld.

Verhoogde digoxineconcentraties werden gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met alprazolam, vooral bij ouderen (>65 jaar). Patiënten die met alprazolam en digoxine behandeld worden moeten daarom nauwgezet worden gecontroleerd op eventuele tekenen en symptomen geassocieerd met digoxinetoxiciteit.

Farmacokinetische interacties kunnen voorkomen wanneer alprazolam wordt toegediend samen met geneesmiddelen die met zijn metabolisme interfereren.

CYP3A4-inhibitoren

Geneesmiddelen die bepaalde hepatische enzymen (voornamelijk het cytochroom P450 3A4 enzysysteem) inhiberen, kunnen de concentratie van alprazolam verhogen en het effect versterken. Uit gegevens van klinische studies met alprazolam, in-vitrostudies met alprazolam en klinische studies met geneesmiddelen die op een gelijkaardige manier als alprazolam worden gemetaboliseerd, blijken voor een aantal geneesmiddelen verschillende niveaus van interactie en mogelijke interacties met alprazolam. Op basis van de mate van interactie en het soort beschikbare gegevens, gelden de volgende aanbevelingen:

- gelijktijdig gebruik met ketoconazol, itraconazol of andere antischimmelmiddelen van het azol-type wordt niet aanbevolen.
- voorzichtig gebruik en een mogelijke dosisvermindering wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met nefazodon, fluvoxamine en cimetidine.
- gelijktijdig gebruik met fluoxetine, propoxyfeen, orale contraceptiva, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine en claritromycine dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

CYP3A4-inductoren

Aangezien alprazolam door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, kunnen inductoren van dit enzym (bijv. carbamazepine, fenofarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) een verlaging van de werkzaamheid van alprazolam induceren.

Interacties met HIV-protease inhibitoren (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Op korte termijn resulteerden lage doses ritonavir in een sterk verstoorde klaring van alprazolam, een verlengde eliminatiehalfwaardetijd en versterkte klinische effecten. Na verlengde blootstelling aan ritonavir neutraliseerde CYP3A-inductie echter deze remming. Deze interactie vereist een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met alprazolam.

Een gemiddelde verhoging van respectievelijk 31% en 20% van de steady-state plasmaspiegels van imipramine en desipramine werd gemeld bij gelijktijdige toediening van Alprazolam EG à rato van 4 mg/dag. Het klinisch belang van deze wijzigingen is nog onbekend.

Interacties met isoniazide of rifampicine werden niet geëvalueerd.

De kinetiek van alprazolam wordt niet gewijzigd door gelijktijdige toediening van propranolol of disulfiram.

Bij simultaan gebruik van benzodiazepinen en valproïnezuur blijkt een hogere kans op psychose te bestaan.

Theophylline werkt het effect van benzodiazepines tegen.

Opioiden

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam EG met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Alprazolam dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met alprazolam vereist. Wanneer alprazolam tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënte tijdens het gebruik van alprazolam zwanger wordt, dient de patiënte over het potentiële gevaar voor de foetus ingelicht te worden.

Wanneer alprazolam wordt voorgeschreven bij een vrouw in de vruchtbare periode, moet ze gewaarschuwd worden haar arts te contacteren indien ze wenst zwanger te worden of indien ze zwanger is, zodat de arts de beslissing kan nemen de behandeling stop te zetten.

Benzodiazepines gaan doorheen de foeto-placentaire barrière. De gegevens over de teratogeniciteit en effecten op de ontwikkeling en het gedrag na de geboorte die met de behandeling met benzodiazepines geassocieerd worden, zijn tegenstrijdig. Een grote hoeveelheid gegevens afkomstig van cohortstudies wijst erop dat blootstelling aan een benzodiazepine tijdens het eerste trimester niet gepaard gaat met een verhoogd risico op een ernstige misvorming. Enkele early case-control epidemiologische studies hebben echter een verhoogd risico op een gespleten gehemelte of lip gevonden. De gegevens wijzen erop dat de kans om een kind met een gespleten gehemelte of lip te krijgen nadat de moeder aan een benzodiazepine werd blootgesteld, kleiner is dan 2/1000, terwijl het risico op een dergelijke afwijking in de algemene populatie op ongeveer 1/1000 wordt geschat.

Behandeling met een hoge dosis benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap heeft aanleiding gegeven tot een afname van de actieve bewegingen van de foetus en een variabiliteit van het hartritme van de foetus. Wanneer het geneesmiddel, zelfs in lage dosissen, om medische redenen gedurende de laatste fase van de zwangerschap of gedurende de bevalling moet worden toegediend, kan het "floppy infant syndrome" worden waargenomen, zoals axiale hypotonie, zuigproblemen die tot een geringe gewichtstoename leiden. In hoge dosissen kunnen ademhalingsonderdrukking of apneu en hypothermie bij de neonatus optreden. Deze tekenen zijn omkeerbaar, maar kunnen 1 tot 3 weken duren, afhankelijk van de halfwaardetijd van het middel. Kinderen waarvan de moeder gedurende de zwangerschap chronisch benzodiazepines heeft genomen kunnen fysieke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en dan kunnen onthoudingssymptomen zich voordien in de postnatale ontwikkeling. Deze uiten zich enkele dagen na de geboorte door overmatige prikkelbaarheid, agitatie en tremor bij de neonatus. Het optreden van onthoudingsverschijnselen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van het middel.

Rekening houdend met deze gegevens kan het gebruik van alprazolam tijdens de zwangerschap overwogen worden indien de therapeutische indicaties en de dosering strikt in acht worden genomen. Indien behandeling met alprazolam noodzakelijk is tijdens de laatste fase van de zwangerschap, moeten hoge dosissen worden vermeden en moet de neonatus gecontroleerd worden op onthoudingsverschijnselen en/of het "floppy infant syndrome".

Borstvoeding

Alprazolam gaat in geringe hoeveelheid over in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Hoewel de toediening van benzodiazepines tijdens de borstvoeding niet wordt aanbevolen, moet worden besloten hetzij de borstvoeding te onderbreken, hetzij de behandeling met alprazolam te onderbreken/ervan af te zien, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind tegenover het voordeel van behandeling voor de vrouw. Zie rubriek 4.4 voor informatie over stopzetting van de behandeling met alprazolam.

Vruchtbaarheid

Alprazolam beïnvloedde de vruchtbaarheid bij ratten niet tot de hoogst geteste dosis van 5 mg/kg (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), dit is ongeveer 5 maal de aanbevolen maximale dagelijkse dosis bij de mens (zie rubriek 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zoals geldt voor andere stoffen die werkzaam zijn op het centraal zenuwstelsel dienen patiënten die met Alprazolam EG worden behandeld, te worden gewaarschuwd dat sedatie, amnesie, verminderde concentratie en een verminderde spierfunctie de rijvaardigheid en het vermogen om gevaarlijke machines te bedienen, ongunstig beïnvloeden. Bij te weinig slaap wordt de kans op verminderde waakzaamheid groter (zie rubriek 4.5: Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Om dezelfde reden dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor het simultaan gebruik van alcohol en CZS onderdrukkende farmaca bij behandeling met Alprazolam EG.

4.8 Bijwerkingen

De meest storende bijwerkingen van Alprazolam EG berusten op een uitbreiding van de farmacologische activiteit van alprazolam. Het al dan niet voorkomen van bepaalde ongewenste effecten heeft alles te maken met de individuele gevoeligheid van de patiënt en de toegediende dosis. Mogelijke nevenwerkingen worden meestal geobserveerd bij het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk bij verdere toediening van het geneesmiddel of bij verlaging van de dosis.

Onderstaande bijwerkingen werden tijdens behandeling met alprazolam waargenomen en gemeld met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen die met een behandeling met alprazolam geassocieerd werden bij patiënten die deelnamen aan gecontroleerde klinische studies, en met de ervaring na het op de markt brengen, waren de volgende:

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zelden: agranulocytose
- Immuunsysteemaandoeningen
Zelden: overgevoelighedsreacties (allergische reacties of anafylaxie)
- Endocriene aandoeningen
Niet bekend: hyperprolactinemie*
- Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: verminderde eetlust
- Psychische stoornissen
Zeer vaak: depressie
Vaak: verwardheid, desoriëntatie, verminderd libido, angst, insomnia, zenuwachtigheid, verhoogd libido
Soms: manie* (zie rubriek 4.4), hallucinaties*, woede*, rusteloosheid*
Niet bekend: hypomanie*, agressie*, vijandigheid*, abnormale gedachten*, psychomotorische hyperactiviteit*
- Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: sedatie, slaperigheid, ataxie, geheugenstoornissen, spraakstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn
Vaak: evenwichtsstoornissen, coördinatioestoornissen, concentratieproblemen, hypersomnia, lethargie, tremor
Soms: amnesie
Niet bekend: stoornissen van autonoom zenuwstelsel*, dystonie*
- Oogaandoeningen
Vaak: troebel zicht

- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Zelden: respiratoire depressie bij CARA-patiënten
- Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: constipatie, droge mond
Vaak: misselijkheid
Zelden: anorexie
Niet bekend: maagdarmstoornissen*
- Lever- en galaandoeningen
Zelden: cholestase
Niet bekend: hepatitis*, abnormale leverfunctie*, geelzucht*
- Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: dermatitis*
Niet bekend: Quincke oedeem*, fotosensibiliteitsreactie*
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Soms: skeletspierzwakte
- Nier- en urinewegaandoeningen
Soms: incontinentie*
Niet bekend: urineretentie*
Zelden: sporadische afwijkingen van ovulatie en gynaecomastie
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: seksuele dysfunctie*
Soms: onregelmatige menstruatie*
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: vermoeidheid, prikkelbaarheid
Niet bekend: perifeer oedeem
- Onderzoeken
Vaak: gewichtsverandering
Niet bekend: verhoogde intraoculaire druk*

* bijwerking die na het op de markt brengen, werd gemeld.

Bij de behandeling met hoge doses werden de volgende nevenwerkingen vaker genoteerd dan met placebo: sedatie, slaperigheid, vermoeidheid, ataxie, gestoorde coördinatie, spraakstoornissen. De volgende nevenwerkingen werden minder vaak geobserveerd: veranderingen in gemoedstoestand, gastro-intestinale symptomen, dermatitis, geheugenstoornissen, seksuele dysfunctie, cognitieve stoornissen en verwardheid.

Andere effecten te wijten aan het gebruik van benzodiazepinen (zelfs bij therapeutische dosissen):

- paradoxale reacties zoals prikkelbaarheid, stimulatie, woede, agressief of vijandig gedrag, toegenomen agitatie, zenuwachtigheid, angst of slapeloosheid. In veel spontane meldingen van gevallen van gedragsbijwerkingen kregen de patiënten gelijktijdig andere CZS-geneesmiddelen en/of werd beschreven dat zij onderliggende psychiatrische stoornissen hadden. Patiënten met borderline persoonlijkheidsstoornissen, een voorgeschiedenis van gewelddadig en agressief gedrag, alcohol- of drugsmisbruik, kunnen een risico op deze voorvallen lopen. Gevallen van prikkelbaarheid, vijandigheid en opdringerige gedachten werden gemeld bij stopzetting van alprazolam bij patiënten met posttraumatische stress-stoornissen.
- psychische en fysieke afhankelijkheid;
- onthoudingssymptomen:

Eens fysieke afhankelijkheid is ontwikkeld, kan plotse stopzetting van de behandeling gepaard gaan met onthoudingssymptomen. Deze kunnen variëren van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid tot derealisatie, depersonalisatie, slechthorendheid, verstijven en tintelen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en fysiek contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Reboundfenomenen zoals slapeloosheid en angst kunnen optreden bij stopzetting van de behandeling. Ook gemoedsveranderingen, angst, slaapstoornissen en rusteloosheid kunnen hiermee gepaard gaan. Misbruik van benzodiazepines werd gemeld.

Deze tekenen en symptomen, en vooral de ernstige vormen, worden in het algemeen het vaakst gezien bij patiënten die langdurig met buitensporig hoge doses zijn behandeld. Onthoudingssymptomen werden echter ook gemeld na snelle afbouw of abrupte staking van therapeutische doses benzodiazepinen. Door de dosis geleidelijk af te bouwen wordt dit syndroom vermeden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering met Alprazolam EG zijn een uitbreiding van de farmacologische activiteit, zoals ataxie en slaperigheid. Alhoewel een overdosis benzodiazepine meestal niet levensbedreigend is, moet steeds de mogelijkheid worden overwogen dat agentia die het centraal zenuwstelsel onderdrukken zoals alcohol en barbituraten werden ingenomen en moet met de mogelijke onderliggende pathologie rekening worden gehouden. De behandeling moet daaraan worden aangepast. Na een overdosering met orale benzodiazepinen moet braken (binnen het uur) opgewekt worden indien de patiënt bij bewustzijn is, of indien de patiënt bewusteloos is, moet een maagspoeling plaatsvinden waarbij de luchtwegen beschermd worden. Als maaglediging geen voordeel oplevert, moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. De respiratoire en cardiovasculaire functies moeten gevolgd worden op een afdeling voor intensieve zorgen.

Overdosering met benzodiazepinen manifesteert zich doorgaans door een onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, gaande van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen van overdosering bestaan de symptomen uit slaperigheid, verwardheid en lethargie; in meer ernstige gevallen bestaan de symptomen uit ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Bij coma is de behandeling hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals verstikking tengevolge van ptosis van de tong of aspiratie van maaginhoud moeten worden vermeden. Intraveneuze toediening van vocht is nodig om dehydratatie te voorkomen.

Bij combinatie met andere sedativa is het van primordiaal belang de vitale functies te ondersteunen. Wanneer meer dan het tienvoud van de dagdosis ineens werd ingenomen, is maagspoeling kort na de inname aangewezen. Het is bekend dat het effect na inname van een zeer hoge dosis lange tijd kan aanhouden.

Een combinatie van adsorberende kool en een laxermiddel kan eveneens worden toegediend. Geforceerde diurese of hemodialyse hebben weinig nut.

Bij een ernstige intoxicatie met coma of respiratoire insufficiëntie kan als antidotum een IV-toediening van flumazenil worden toegepast. Het gebruik van flumazenil als antidotum is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Gebruik van tricyclische antidepressiva

- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die convulsies uitlokken
- Anomalieën van het ECG zoals een verlenging van het QRS-interval of het QT-interval (die een gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva laten vermoeden).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA12

Werkingsmechanisme

Alprazolam EG bevat een triazolobenzodiazepine. Alle benzodiazepinen vertonen kwalitatief gelijkaardige eigenschappen: anxiolyse, hypnosedatie, myorelaxatie, anticonvulsie. Toch bestaan er kwantitatieve farmacodynamische verschillen, die tot diverse toepassingsgebieden hebben geleid. Algemeen wordt aangenomen dat de werking van benzodiazepinen berust op een versterking van de neurale inhibitie, gemedieerd door gamma-aminoboterzuur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Eén tot twee uur na orale toediening worden de maximale plasmaspiegels bereikt.

Distributie

In vitro is alprazolam voor 80% gebonden aan serumproteïnen.

Biotransformatie

De halfwaardetijd van alprazolam ligt tussen 12 tot 15 uur en bedraagt gemiddeld 16 uur bij ouderen. Alprazolam wordt voornamelijk geoxydeerd. De belangrijkste metabolieten van alprazolam zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een benzofenonderivaat. De plasmaspiegels van deze metabolieten zijn uiterst laag. De biologische activiteit van alfa-hydroxy-alprazolam bedraagt ongeveer de helft van deze van alprazolam. Hun halveringstijd blijkt tot dezelfde grootte-orde te behoren als die van alprazolam. Het benzofenonderivaat is nagenoeg inactief.

Eliminatie

Alprazolam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutagenese, carcinogenese, vruchtbaarheid en oculaire effecten

Alprazolam was niet mutageen in de in vitro Ames-test. Alprazolam veroorzaakte geen chromosomale afwijkingen in de in vivo micronucleus test bij ratten tot de hoogste geteste dosis van 100 mg/kg. Tijdens onderzoeken van biologische testen van twee jaar met alprazolam werd geen spoor van carcinogeen potentieel opgemerkt bij ratten bij doses tot 30 mg/kg (een equivalente dosis van 4,8 mg/kg bij de mens) en bij muizen bij doses tot 10 mg/kg (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), waarden die ongeveer respectievelijk 28 maal en 5 maal de aanbevolen maximale dagelijkse blootstelling van 10 mg (0,17 mg/kg) bij de mens zijn.

Alprazolam beïnvloedde de vruchtbaarheid bij ratten niet tot de hoogste geteste dosis van 5 mg/kg (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), ongeveer 5 maal de aanbevolen maximale dagelijkse blootstelling bij de mens.

Wanneer ratten oraal werden behandeld met alprazolam aan 3, 10 en 30 mg/kg (een equivalente dosis van 0,5 mg/kg tot 4,8 mg/kg bij de mens) gedurende 2 jaar, wat 3 tot 28 maal de maximale dagelijkse blootstelling bij de mens vertegenwoordigt, werd een tendens vastgesteld van een dosisafhankelijke verhoging van de incidentie van cataract en corneale vascularisatie, respectievelijk bij vrouwelijke en mannelijke exemplaren. Deze letsels traden pas 11 maanden na behandeling op.

Tijdens studies met honden gedurende een periode van 12 maanden over de toxiciteit bij herhaalde dosering traden convulsies op bij doses van 3 mg/kg (een equivalente dosis van 1,7 mg/kg bij de mens) of meer, wat ongeveer 10 maal de maximale dagelijkse blootstelling bij de mens vertegenwoordigt. De duur en de incidentie van de convulsieve episodes hing af van de dosis en deze episodes waren soms fataal. De relevantie bij de mens werd niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Alprazolam EG 0,25 mg tabletten

Lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium docusaat, natriumbenzoaat (E211), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, gepregelatiniseerd zetmeel, magnesiumstearaat

Alprazolam EG 0,5 mg tabletten

Lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium docusaat, Natriumbenzoaat (E211), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, gepregelatiniseerd zetmeel, magnesiumstearaat, erythrozine (E127)

Alprazolam EG 1 mg tabletten

Lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium docusaat, natriumbenzoaat (E211), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, gepregelatiniseerd zetmeel, magnesiumstearaat, indigotine (E132)

Alprazolam EG 2 mg tabletten

Lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, natrium docusaat, natriumbenzoaat (E211), colloïdaal watervrij siliciumdioxide, gepregelatiniseerd zetmeel, magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Alprazolam EG 0,25 mg

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Alprazolam EG 0,5 mg - Alprazolam EG 1 mg - Alprazolam EG 2 mg

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alprazolam EG tabletten zijn verpakt in PVC/Al-blisters of in HDPE-tablettencontainers.

Blister

Alprazolam EG 0,25 mg tabletten: Blisterverpakking met 10, 20, 50, 60, 90, 100 tabletten.

Alprazolam EG 0,5 mg tabletten: Blisterverpakking met 10, 20, 50, 60, 90, 100 tabletten.

Alprazolam EG 1 mg tabletten: Blisterverpakking met 10, 20, 50, 60, 90, 100 tabletten.

Alprazolam EG 2 mg tabletten: Blisterverpakking met 10, 20, 50, 60, 90, 100 tabletten.

HDPE-tablettencontainer

Alprazolam EG 0,25 mg tabletten: 100 tabletten.

Alprazolam EG 0,5 mg tabletten: 100 tabletten.

Alprazolam EG 1 mg tabletten: 100 tabletten.

Alprazolam EG 2 mg tabletten: 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alprazolam EG 0,25 mg tabletten (blisters): BE205317
Alprazolam EG 0,25 mg tabletten (tablettencorainer): BE542791
Alprazolam EG 0,5 mg tabletten (blisters): BE205326
Alprazolam EG 0,5 mg tabletten (tablettencorainer): BE542800
Alprazolam EG 1 mg tabletten (blisters): BE205335
Alprazolam EG 1 mg tabletten (tablettencorainer): BE542817
Alprazolam EG 2 mg tabletten (blisters): BE205344
Alprazolam EG 2 mg tabletten (tablettencorainer): BE542826

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 september 1999
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 16 maart 2012

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2023
Datum van herziening van de tekst: 03/2023