

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg of 2 mg alprazolam.

Hulpstof met bekend effect:

	0,25 mg tablet	0,5 mg tablet	1 mg tablet	2 mg tablet
lactose	85,98 mg	87,31 mg	89,97 mg	179,94 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

0,25 mg tabletten: witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tablet met schuine rand. De tablet vertoont een breukstreep aan één kant en is aan de andere kant gemarkeerd met 0.25, diameter van 7 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

0,5 mg tabletten: lichtroze, gespikkelde, ronde, biconvexe tablet met schuine rand. De tablet vertoont een breukstreep aan één kant en is aan de andere kant gemarkeerd met 0.5, diameter van 7 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

1 mg tabletten: lichtgroenblauwe tot lichtblauwe, gespikkelde, ronde, biconvexe tablet met schuine rand. De tablet vertoont een breukstreep aan één kant en is aan de andere kant gemarkeerd met 1, diameter van 7 mm. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

2 mg tabletten: witte tot bijna witte, ronde, biconvexe tablet met schuine rand en een breukstreep aan beide kanten. Aan beide kanten is de tablet aan één kant van de breukstreep gemarkeerd met 2, diameter van 9 mm. 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 is geïndiceerd voor de kortdurende symptomatische behandeling van angst bij volwassenen.

Alprazolam is enkel geïndiceerd als de aandoening ernstig of invaliderend is of extreem leed veroorzaakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 2 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Dosering

De startdosering is 0,75 - 1,5 mg per dag verdeeld over 3 gelijke doses. De onderhoudsdosering kan zo nodig geleidelijk worden verhoogd tot een maximale dosering van 4 mg/dag verdeeld over meerdere doses.

Behandelingsduur

Alprazolam 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).

De optimale dosering van alprazolam hangt af van de ernst van de symptomen en de respons van elke patiënt afzonderlijk. De laagste doeltreffende dosering moet worden gebruikt. Dat is vooral belangrijk bij oudere of verzwakte patiënten. De gebruikelijke dosering wordt hieronder aangegeven; bij de weinige patiënten die een hogere dosering behoeven, moet de dosering voorzichtig worden verhoogd om bijwerkingen te vermijden. Over het algemeen hebben patiënten die nog geen psychotrope geneesmiddelen hebben gekregen lagere doseringen nodig dan patiënten die wel al psychotrope middelen hebben gekregen.

Stopzetting van de behandeling

De dosering moet geleidelijk worden verlaagd om ontwenningssymptomen te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Bij oudere patiënten en patiënten die gevoelig zijn voor de sedatieve effecten van het product bedragen de startdosering en de onderhoudsdosering 0,5-0,75 mg per dag verdeeld over 2 of 3 doses. De dosering kan geleidelijk worden aangepast naargelang de tolerantie van de patiënt.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Het metabolisme van alprazolam verloopt trager bij patiënten met alcoholisch leverlijden. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). De dosering moet dan met 50% worden verlaagd. Alprazolam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). De dosering moet worden verlaagd.

Pediatrische patiënten

Alprazolam Krka mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. De werkzaamheid en de veiligheid zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Inname door de mond.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen en moeten worden ingeslikt met een kleine hoeveelheid vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 3 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Myasthenia gravis
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- 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 ontwenningverschijnselen 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 ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Specifieke patiëntengroepen

Pediatrie patiënten

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

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie of een lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Oudere en verzwakte patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van benzodiazepinen en verwante producten bij ouderen vanwege het risico op sedatie en/of musculoskeletale zwakte, die de kans op vallen kunnen vergroten, wat vaak gepaard gaat met ernstige gevolgen bij deze populatie. Het wordt aanbevolen om bij oudere en/of verzwakte patiënten het algemene principe te volgen van gebruik van de laagste doeltreffende dosering, om de ontwikkeling van ataxie of te sterke sedatie te voorkomen.

Voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of drugs

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van benzodiazepinen bij patiënten met een geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik (zie rubriek 4.5).

Depressie/suïcidaal gedrag

Benzodiazepinen en benzodiazepineachtige geneesmiddelen worden niet alleen gebruikt om de depressie te behandelen aangezien ze een risico op zelfmoord kunnen uitlokken of verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van alprazolam en moet de grootte van het voorschrift worden beperkt bij patiënten met tekenen of symptomen van een depressieve aandoening of zelfmoordneiging.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van alprazolam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet gelijktijdige toediening van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals alprazolam en opioïden worden voorbehouden

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 4 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

voor patiënten bij wie er geen andere therapeutische mogelijkheden zijn. Als wordt beslist om alprazolam voor te schrijven samen met opioïden moet de laagste doeltreffende dosering worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden (zie ook algemene aanbeveling voor de dosering in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwgezet worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Wat dat betreft verdient het stellig aanbeveling om de patiënten en hun hulpverleners (indien van toepassing) in te lichten dat ze goed op die symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan een zeker verlies van werkzaamheid van de slaapverwekkende effecten van benzodiazepinen optreden.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid van die producten. Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling; het is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of drugs. Farmacologische afhankelijkheid kan optreden met therapeutische doseringen en/of bij patiënten zonder duidelijke risicofactor. Er is een hoger risico op farmacologische afhankelijkheid bij gecombineerd gebruik van meerdere benzodiazepinen ongeacht de indicatie (angststillend of slaapverwekkend).

Drugsmisbruik

Er zijn meldingen geweest van sterfgevallen als gevolg van een overdosis wanneer alprazolam werd misbruikt met andere middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, waaronder opioïden, andere benzodiazepinen en alcohol.

Ontwenningssymptomen

Zodra er lichamelijke afhankelijkheid is, zal een plotselinge stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssymptomen. Die kunnen zijn: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamen contact, hallucinaties of epilepsieaanvallen.

Reboundangst

Bij stopzetting van de behandeling kan tijdelijk een syndroom optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot behandeling met een benzodiazepine in sterkere mate weer de kop opsteken. Dat kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien het risico op ontwenning- en reboundfenomenen groter is na plotselinge stopzetting van de behandeling, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk te verlagen.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Bij gebruik van benzodiazepinen kunnen reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, ongepast gedrag en andere negatieve effecten op het gedrag optreden. In voorkomend geval moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet. De kans op zulke reacties is groter bij kinderen en ouderen.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen een anterograde amnesie veroorzaken. Dat doet zich meestal voor enkele uren na inname van het product.

Speciale waarschuwingen over de hulpstoffen

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 5 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Alprazolam Krka bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Benzodiazepinen hebben een additief effect bij gelijktijdige toediening met alcohol of andere stoffen die het CZS onderdrukken. Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van alprazolam samen met andere stoffen die het CZS onderdrukken. Het centrale onderdrukkende effect zou kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, bepaalde antidepressiva, opioïden, anti-epileptica en sedatieve H₁-antihistaminica.

Opioïden

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals alprazolam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden omwille van het additieve CZS-onderdrukkende effect. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Er kunnen farmacokinetische interacties optreden als alprazolam wordt toegediend samen met geneesmiddelen die invloed hebben op het leverenzym CYP3A4.

CYP3A4-remmers

Remmers van CYP3A4 verhogen de plasmaconcentratie van alprazolam.

Op basis van de mate van interactie en de thans beschikbare gegevens worden de volgende aanbevelingen geformuleerd:

- Gelijktijdige toediening van alprazolam met ketoconazol, itraconazol of ander azoolantimycotica wordt niet aanbevolen.
- Gelijktijdige toediening van nefazodon of fluvoxamine verhoogt de AUC van alprazolam met ongeveer factor 2. Voorzichtigheid is geboden en er moet worden overwogen om de dosering te verlagen als alprazolam wordt toegediend samen met nefazodon, fluvoxamine en cimetidine.
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van alprazolam en fluoxetine, propoxyfen, orale anticonceptiva, diltiazem of macrolideantibiotica zoals erytromycine, claritromycine en telitromycine.

CYP3A4-inductoren

CYP3A4-inductoren kunnen het metabolisme van alprazolam verhogen.

Interacties met hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Op korte termijn resulteerden lage doseringen van ritonavir in een sterke vermindering van de klaring van alprazolam met een toename van zijn eliminatiehalfwaardetijd en de klinische effecten. Bij langer gebruik van ritonavir wordt die remming opgeheven door CYP3A4-inductie. Deze interactie vereist een aanpassing van de dosering of stopzetting van alprazolam.

Er zijn verhoogde digoxineconcentraties gerapporteerd bij toediening van alprazolam, vooral bij ouderen (> 65 jaar). Patiënten die alprazolam en digoxine krijgen, moeten dus worden gevolgd op tekenen en symptomen van digoxinetoxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 6 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens afkomstig van cohortstudies wijst erop dat toediening van een benzodiazepine tijdens het eerste trimester het risico op ernstige misvormingen niet verhoogt. In enkele vroege epidemiologische case-controleonderzoeken werd echter een hoger risico op gespleten gehemelte waargenomen. De gegevens wezen erop dat het risico op een zuigeling met een gespleten gehemelte na blootstelling van de moeder aan een benzodiazepine kleiner is dan 2/1.000. De verwachte frequentie van dergelijke afwijkingen in de algemene bevolking is 1/1.000.

Toediening van een benzodiazepine tijdens het tweede en/of het derde trimester van de zwangerschap resulteerde in een vermindering van de actieve bewegingen van de foetus en een variabiliteit van het foetale hartritme. Als de behandeling om medische redenen moet worden toegediend tijdens het laatste trimester van de zwangerschap kan zelfs met een lage dosering een slappebabysyndroom worden waargenomen, zoals axiale hypotonie of zuigproblemen leidende tot een onvoldoende gewichtstoename. Die tekenen zijn omkeerbaar, maar kunnen 1 tot 3 weken aanhouden afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. Bij hoge doseringen kan de pasgeborene een ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie vertonen. Bovendien zijn neonatale ontwenningssymptomen met verhoogde prikkelbaarheid, agitatie en tremor beschreven enkele dagen na de geboorte, ook als geen slappebabysyndroom wordt waargenomen. Het optreden van ontwenningssymptomen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de stof.

Gezien die gegevens mag alprazolam niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met alprazolam vergt. Als alprazolam wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënte zwanger wordt tijdens inname van alprazolam moet ze worden gewezen op de mogelijke gevaren voor de foetus.

Als een behandeling met alprazolam noodzakelijk is tijdens het laatste gedeelte van de zwangerschap moeten hoge doseringen worden vermeden en moet de pasgeborene worden gevolgd op ontwenningssymptomen en/of een slappebabysyndroom.

Borstvoeding

Alprazolam wordt in lage hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk. Alprazolam wordt echter niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

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

Alprazolam Krka heeft matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen een negatieve impact hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als de slaaptijd onvoldoende is, kan de waarschijnlijkheid van verminderde alertheid toenemen (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met alprazolam, met de volgende frequenties:

- zeer vaak ($\geq 1/10$);
- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- zeer zelden ($< 1/10.000$);
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 7 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
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*, agitatie*, drugsverslaving
	Niet bekend	Hypomanie*, agressie*, vijandigheid*, abnormale gedachten*, psychomotorische hyperactiviteit*, drugsmisbruik*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Sedatie, slaperigheid, ataxie, geheugenstoornis, dysartrie, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Evenwichtsstoornis, coördinatioestoornis, concentratieproblemen, hypersomnia, lethargie, tremor
	Soms	Amnesie
	Niet bekend	Onevenwichtigheid van het autonome zenuwstelsel*, dystonie*
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zicht
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Constipatie, droge mond
	Vaak	Nausea
	Soms	Braken
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis*, abnormale leverfunctie*, geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Dermatitis*
	Niet bekend	Angio-oedeem*, fotosensitiviteitsreactie*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Incontinentie*
	Niet bekend	Urineretentie*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Seksuele disfunctie*
	Soms	Onregelmatige menstruatie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, prikkelbaarheid
	Soms	Geneesmiddelontwenningssyndroom*
	Niet bekend	Perifeer oedeem*
Onderzoeken	Vaak	Gewichtsdeling, gewichtsstijging
	Niet bekend	Verhoogde oogdruk*

*bijwerkingen geregistreerd tijdens de postmarketingperiode

Gebruik (zelfs van therapeutische doseringen) kan leiden tot het optreden van lichamelijke

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

afhankelijkheid: stopzetting van de behandeling kan resulteren in ontwenings- of reboundfenomenen. Er kan psychische afhankelijkheid optreden. Misbruik van benzodiazepinen is gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Zoals bij andere benzodiazepinen zou een overdosering niet levensbedreigend mogen zijn tenzij in combinatie met andere stoffen die het CZS onderdrukken (waaronder alcohol).

Bij de behandeling van een overdosering met een geneesmiddel moet voor ogen worden gehouden dat de patiënt misschien meerdere stoffen heeft ingenomen.

Een overdosering van benzodiazepinen uit zich gewoonlijk in een onderdrukking van het centrale zenuwstelsel gaande van sufheid tot coma. In lichte gevallen zijn de symptomen sufheid, verwardheid en lethargie; in ernstigere gevallen zijn mogelijke symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden overlijden.

Behandeling

Na een overdosering met orale benzodiazepinen moet braken worden opgewekt (binnen één uur) als de patiënt bewust is, of moet een maagspoeling worden uitgevoerd met bescherming van de luchtwegen als de patiënt bewusteloos is. Als het geen zin meer heeft de maag te ledigen, moet actieve kool worden gegeven om de absorptie te verminderen.

Er moet op intensive care speciale aandacht worden besteed aan de respiratoire en cardiovasculaire functies.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA12

Werkingsmechanisme

Zoals andere benzodiazepinen heeft alprazolam een hoge affiniteit voor de benzodiazepinebindingsplaats in de hersenen. Benzodiazepinen faciliteren de remmende werking van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA).

Farmacodynamische effecten

Zoals andere benzodiazepinen heeft alprazolam naast zijn anxiolytische eigenschappen ook sedatieve,

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 9 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

slaapverwekkende, spierverzwakkende en anticonvulsieve eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Alprazolam wordt snel geabsorbeerd na orale toediening en de piekconcentratie in het plasma wordt bereikt na 1-2 uur.

Distributie

In vitro bindt alprazolam zich voor 80% aan serumeiwitten.

Biotransformatie

Alprazolam wordt sterk in de lever gemetaboliseerd, hoofdzakelijk tot gehydroxyleerde metabolieten. De belangrijkste metabolieten zijn α -hydroxyalprazolam en een benzofenonderivaat van alprazolam. Metabolieten hebben een lagere intrinsieke affiniteit voor de benzodiazepinereceptor dan alprazolam en verschijnen in humaan plasma in een concentratie van minder dan 10% van de concentratie van het moedermolecuul.

Ouderen

Bij oudere patiënten is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd (ongeveer 16 uur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alprazolam is niet mutageen gebleken in de in-vitro-Amestest. Alprazolam veroorzaakte geen chromosomale afwijkingen in de in-vivomicronucleustest bij ratten, zelfs bij de hoogste geteste dosering van 100 mg/kg, die 500 keer hoger is dan de maximale bij de mens aanbevolen dosering van 10 mg/dag.

Er waren geen aanwijzingen van een kankerverwekkend potentieel tijdens bioassaystudies van 2 jaar met alprazolam bij ratten in een dosering tot 30 mg/kg/dag (150 keer de maximale bij de mens aanbevolen dosering van 10 mg/dag) en bij muizen in een dosering tot 10 mg/kg/dag (50 keer de maximale bij de mens aanbevolen dosering van 10 mg/dag).

Alprazolam had geen invloed op de vruchtbaarheid van ratten, zelfs bij de hoogste geteste dosering van 5 mg/kg/dag (25 keer de maximale bij de mens aanbevolen dosering van 10 mg/dag).

Bij orale behandeling van ratten met alprazolam in een dosering van 3, 10 en 30 mg/kg/dag (15 tot 150 keer de maximale bij de mens aanbevolen dosering van 10 mg/dag) gedurende 2 jaar werd een tendens tot een dosisgebonden stijging van het aantal gevallen van cataract (wifjes) en corneavascularisatie (mannetjes) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Elke tablet van 0,25 mg bevat:

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Crospovidon (type A)

Povidon K25

Magnesiumstearaat (E470b)

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 10 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Polysorbaat 80

Elke tablet van 0,5 mg bevat:

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Crospovidon (type A)
Povidon K25
Karmijnzuur (E120)
Magnesiumstearaat (E470b)
Polysorbaat 80

Elke tablet van 1 mg bevat

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Crospovidon (type A)
Povidon K25
Patentblauw V (E131)
Magnesiumstearaat (E470b)
Polysorbaat 80

Elke tablet van 2 mg bevat

Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Crospovidon (type A)
Povidon K25
Magnesiumstearaat (E470b)
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/PE/PVDC//aluminiumfolie): 20, 30, 50 tabletten, in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

PI_Text032201 2	- Updated:	Page 11 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Alprazolam
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alprazolam Krka 0,25 mg tabletten	BE534444
Alprazolam Krka 0,5 mg tabletten	BE534453
Alprazolam Krka 1 mg tabletten	BE534462
Alprazolam Krka 2 mg tabletten	BE534471

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/09/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: