

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.	NAAM	VAN	HET	GENEESMIDDEL
	Alprazolam	AB	0,25	mg, tabletten
	Alprazolam AB 0,5 mg, tabletten			
	Alprazolam	AB	1	mg, tabletten

2.	KWALITATIEVE	EN	KWANTITATIEVE	SAMENSTELLING
	Elke tablet Alprazolam AB	0,25	mg bevat	0,25 mg alprazolam.
	Elke tablet Alprazolam AB 0,5 mg			bevat 0,5 mg alprazolam.
	Elke tablet Alprazolam AB	1	mg bevat	1 mg alprazolam.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 96 mg lactosemonohydraat en 0,34 mg zonnegeel FCF (E110) (alleen in 0,5 mg tablet).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

#### Alprazolam AB 0,25 mg tabletten:

Witte, ovale, niet omhulde tabletten met breukstreep, aan één zijde de inscriptie '5' en '0' aan beide zijden van de breukstreep. Aan de andere kant van de tablet staat de inscriptie "Z".

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

#### Alprazolam AB 0,5 mg tabletten:

Perzikkleurige, ovale, niet omhulde tabletten met breukstreep, aan één zijde de inscriptie '5' en '1' aan beide zijden van de breukstreep. Aan de andere kant van de tablet staat de inscriptie "Z".

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

#### Alprazolam AB 1 mg tabletten:

Lavendelkleurige, ovale, niet omhulde tabletten met breukstreep, aan één zijde de inscriptie '5' en '2' aan beide zijden van de breukstreep. Aan de andere kant van de tablet staat de inscriptie "Z".

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Alprazolam AB is geïndiceerd voor kortdurende symptomatische behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen bij volwassenen.

Alprazolam AB dient slechts gebruikt te worden als de aandoening ernstig is, invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### **Dosering**

##### **Duur van de behandeling**

Alprazolam AB 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..

In bepaalde situaties kan een verlenging van de behandeling na de maximaal aanbevolen behandelperiode noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herbeoordeling van de conditie van de patiënt door een specialist. Bij het langdurige gebruik van benzodiazepinen moeten artsen er bewust van zijn dat dit kan leiden tot afhankelijkheid van deze middelen bij sommige patiënten.

De optimale dosis van Alprazolam AB dient individueel te worden vastgesteld op basis van de ernst van de symptomen en de individuele reactie van de patiënt. De laagste dosis waarmee de symptomen beheerst worden, dient te worden toegepast. De gebruikelijke dosis kunt u verderop in deze rubriek vinden; mocht het voorkomen dat de dosis te laag is dan dient de dosering voorzichtig te worden verhoogd om bijwerkingen te voorkomen. Wanneer dosisverhoging nodig is, dient de avonddosering vóór de dagdosering verhoogd te worden. In het algemeen zullen patiënten die niet eerder psychotrope medicijnen hebben gekregen, lagere doses nodig hebben dan degenen die eerder zijn behandeld met kalmeringsmiddelen, antidepressiva of hypnotica, of degenen met een geschiedenis van chronisch alcoholisme.

De behandeling dient altijd geleidelijk afgebouwd te worden. Bij de beëindiging van de behandeling met Alprazolam moet de dosering geleidelijk afgebouwd worden in overeenstemming met “good medical practice”. Het is raadzaam de dagelijkse dosis van alprazolam met maximaal 0,5 mg te verminderen om de drie dagen. Bij sommige patiënten kan het zelfs nodig zijn de dosis nog trager af te bouwen.

#### **Pediatrische patiënten:**

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

#### **Ouderen:**

Bij oudere patiënten is sprake van een lagere klaring van het geneesmiddel en, net als bij andere benzodiazepinen, een verhoogde gevoeligheid voor het middel.

#### Wijze van toediening

De gebruikelijke dosering voor gegeneraliseerde angststoornissen: driemaal per dag 0,25 mg tot 0,5 mg. Indien nodig mag de dosering verhoogd worden tot een maximum van 4 mg per dag verdeeld in verschillende doses.

Bij oudere patiënten of verzwakte patiënten: 0,25 mg twee- tot driemaal per dag. De dosis mag geleidelijk worden verhoogd indien nodig en indien getolereerd.

De behandeling moet worden begonnen met de laagste aanbevolen dosis. De maximale dosis mag niet worden overschreden.

Indien bijwerkingen optreden dient de dosis verlaagd te worden. Het is raadzaam om de behandeling regelmatig te beoordelen en zo spoedig mogelijk de behandeling te beëindigen. Als langere termijn behandeling noodzakelijk is, dan moet overwogen worden de behandeling met tussenpozen te stoppen om de kans op afhankelijkheid te minimaliseren.

### **4.3. Contra-indicaties**

- Bij patiënten met een overgevoeligheid voor benzodiazepines, alprazolam of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Benzodiazepinen zijn ook gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Myasthenia gravis
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Slaap-apnoe-syndroom
- Ernstige leverinsufficiëntie

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Tolerantie*

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotisch effect van benzodiazepinen verminderen.

#### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van deze producten. De kans op afhankelijkheid wordt verhoogd met toenemende dosering en behandelingsduur. De kans op afhankelijkheid is ook groter bij patiënten met een historie van misbruik van alcohol en/of verdovende middelen. Alprazolam kan worden omgeleid. Farmacologische afhankelijkheid kan optreden bij therapeutische doseringen en/of bij patiënten zonder individuele risicofactor. Er is een verhoogd risico op farmacologische afhankelijkheid bij het gecombineerde gebruik van verschillende benzodiazepinen, ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie. Gevallen van misbruik zijn ook gemeld.

#### *Ontwenningverschijnselen*

Zodra er sprake is van fysieke afhankelijkheid gaat het abrupt staken van de behandeling gepaard met het optreden van ontwenningverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, geïrriteerdheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen doen zich de volgende symptomen voor: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, braken, zweten, dof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen.

Benzodiazepines en verwante producten moeten met voorzichtigheid worden gebruikt 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 efficiënte dosering, om de ontwikkeling van ataxie of te sterke sedatie te voorkomen (zie rubriek 4.2).

#### *'Rebound' slapeloosheid en angst:*

Een voorbijaand syndroom waarbij de symptomen die aanleiding hebben gegeven tot de behandeling met een benzodiazepine in versterkte mate terugkeren, kan optreden bij het stoppen van de behandeling. Dit kan gepaard gaan met andere reacties, inclusief stemmingsveranderingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien de kans op ontwenningverschijnselen/rebound verschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling is het aanbevolen de dosering geleidelijk te verminderen, met niet meer dan 0,5 mg per drie dagen. Bij sommige patiënten kan het zelfs nodig zijn de dosis nog trager af te bouwen.

#### *Duur van de behandeling*

De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn en mag niet langer zijn dan 2-4 weken (zie rubriek 4.2). Verlenging van deze periode is alleen mogelijk na een revaluatie van de toestand van de patiënt.

Het is belangrijk om de patiënt bij aanvang van de behandeling er op te wijzen dat deze van gelimiteerde duur zal zijn en om goed uit te leggen hoe de dosering geleidelijk verminderd zal worden.

Het is belangrijk de patiënten op het optreden van 'rebound'-verschijnselen voor te bereiden om ongerustheid over deze symptomen zoveel mogelijk te voorkomen, mochten deze verschijnselen zich voordoen bij het afsluiten van de behandeling. Er zijn aanwijzingen, dat bij benzodiazepinen met een korte halfwaardetijd, ontwenningverschijnselen kunnen optreden binnen een doseringsinterval, met name wanneer er hoog gedoseerd wordt. Indien benzodiazepinen met een lange halfwaardetijd worden gebruikt is het van belang erop te wijzen dat beter niet naar een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd kan worden overgegaan, aangezien ontwenningverschijnselen kunnen ontstaan.

#### *Amnesie*

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt meestal enkele uren nadat het product is ingenomen. Om het risico te beperken dienen de patiënten er daarom voor te zorgen dat ze na het innemen 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie ook rubriek 4.8).

#### *Psychische en "paradoxe" reacties*

Het is bekend dat onrust, opwinding, prikkelbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-aanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en ander afwijkend gedrag kan optreden bij het gebruik van benzodiazepinen. Indien deze verschijnselen optreden, dient de behandeling te worden gestopt. Deze verschijnselen komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

### Specifieke patiëntgroepen

#### Pediatrische patiënten

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid ervan nog niet is vastgesteld.

#### Ouderen

Er wordt algemeen aanbevolen om de laagst effectieve dosis te gebruiken bij ouderen en/of verzwakte patiënten om de ontwikkeling van ataxie of oversedatie te voorkomen (zie rubriek 4.2).

#### Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

Voorzichtigheid is geboden als patiënten met een verminderde nier- of een milde tot matige leverfunctie worden behandeld (zie rubriek 4.2). Benzodiazepinen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien deze de ontwikkeling van encefalopathie kunnen bespoedigen.

#### Patiënten met hevige depressie

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige middelen zouden niet als monotherapie gebruikt moeten worden voor de behandeling van depressie bij patiënten met heftige depressie of angst geassocieerd met depressie, omdat door deze middelen de kans op zelfmoord ontstaat of toeneemt. Alprazolam dient daarom voorzichtig gebruikt te worden en de voorgeschreven hoeveelheid dient beperkt te worden bij patiënten met tekenen en symptomen van een depressieve aandoening of zelfmoordneigingen.

Een lagere dosering wordt ook aanbevolen bij de behandeling van patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie ter voorkoming van een mogelijke ademhalingsdepressie.

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen als primaire behandeling bij het optreden van psychosen.

In enkele gevallen werden episodes van hypomanie en manie gemeld in verband met het gebruik van alprazolam bij patiënten met latente depressie.

Vanwege mogelijke anticholinergische bijwerkingen moeten benzodiazepinen met grote voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met acute nauwe-kamerhoek-glaucoom of bij patiënten die hier vatbaar voor zijn.

Benzodiazepines moeten met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik (zie rubriek 4.5).

#### *Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden*

Gelijktijdig gebruik van Alprazolam AB en opioïden kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood. Omwille van deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines en gerelateerde geneesmiddelen zoals Alprazolam AB met opioïden voorbehouden worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Om deze risico's te verminderen moet de kleinste geschikte dosering worden gebruikt en moeten patiënten worden geadviseerd over de juiste opslag en verwijdering van ongebruikte geneesmiddelen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 4.9). Wanneer een beslissing wordt genomen om Alprazolam AB gelijktijdig voor te schrijven met opioïden, moet de laagst effectieve dosis worden gebruikt, en moet de behandelingsduur zo kort als mogelijk zijn (zie eveneens algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om de patiënten en hun zorgverleners (waar van toepassing) te informeren om zich bewust te zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

## **Hulpstoffen:**

### **Alprazolam AB bevat lactosemonohydraat en zonnegeel (E110) (alleen voor de 0,5 mg)**

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

Het bevat ook de azo kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken (alleen voor de 0,5 mg).

### **Alprazolam AB 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**

### Farmacodynamische interacties

#### *Psychotrope geneesmiddelen:*

Voorzichtigheid is geboden als dit middel met andere psychotrope geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt. Versterking van de onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel kan optreden bij gebruik van de tabletten in combinatie met psychotrope geneesmiddelen zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, sommige antidepressiva, opioïden, anti-epileptica en anesthetica en sedatieve H<sub>1</sub>-antihistaminica.

Speciale aandacht dient geschonken te worden aan geneesmiddelen die de respiratoire functie onderdrukken, zoals opioïden (analgetica, antitussiva en substitutiebehandeling), vooral bij ouderen.

Bij gelijktijdige inname met opioïden kan echter eveneens potentiëring van euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

#### *Alcohol:*

In combinatie met alcohol wordt het kalmerende effect van alprazolam versterkt. Dit heeft invloed op het vermogen om te rijden en machines te bedienen. Inname van alcohol wordt afgeraden tijdens de behandeling met alprazolam.

#### *Clozapine:*

Met clozapine is er een verhoogd risico op ademhalings- en/of hartstilstand.

#### *Spierverslappers:*

Wanneer alprazolam wordt gebruikt tijdens de behandeling met spierverslapper moet men voorbereid zijn op de toename van het spierverslappende effect (risico op vallen), vooral tijdens het begin van de behandeling met alprazolam.

### Farmacokinetische interacties

Farmacokinetische interacties kunnen optreden wanneer alprazolam gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die het leverenzym CYP3A4 remmen, waarbij de plasmaspiegels van alprazolam worden verhoogd.

#### *CYP3A4-remmers:*

Gegevens uit klinische studies met alprazolam, in vitro studies met alprazolam, en klinische studies met geneesmiddelen die op soortgelijke wijze als alprazolam worden gemetaboliseerd, leveren voor een aantal geneesmiddelen bewijs voor verschillende gradaties van interactie en mogelijke interactie met alprazolam. Op basis van de mate van interactie en de momenteel beschikbare gegevens worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Antimycotica: Gelijktijdig gebruik van itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol en andere antischimmelmiddelen van het azool type (krachtige CYP3A4-remmers) wordt niet aanbevolen.

Met name moet de nodige voorzichtigheid worden betracht en een aanzienlijke vermindering worden

overwogen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers zoals fluoxetine, dextropropoxyfeen, orale contraceptiva, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine, claritromycine, telithromycine en troleandomycine

Itraconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, verhoogt de AUC en verlengt de halfwaardetijd van alprazolam. In een studie waarin gezonde vrijwilligers 200 mg/dag itraconazol en 0,8 mg alprazolam kregen, werd de AUC twee- tot driemaal verhoogd, en werd de eliminatie halfwaardetijd verlengd tot ongeveer 40 uur. Er zijn ook veranderingen waargenomen in de psychomotorische functies welke beïnvloed worden door alprazolam. Itraconazol kan de centraal dempende effecten van alprazolam verhogen en het stopzetten van itraconazol kan de therapeutische werkzaamheid van alprazolam verminderen.

Nefazodon, fluvoxamine en cimetidine: Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van deze middelen (CYP3A4-remmers) met alprazolam en een mogelijke verlaging van de alprazolam dosis dient overwogen te worden.

Nefazodon remt CYP3A4 gemedieerde oxidatie van alprazolam, dit resulteert in verdubbeling van de plasmaconcentratie van alprazolam en risico op intensievere CNS effecten. Bij gecombineerd gebruik wordt daarom aanbevolen om de dosering van alprazolam te verminderen tot de helft van de dosis.

Fluvoxamine behandeling verlengt de halfwaardetijd van alprazolam van 20 tot 34 uur en verdubbelt de alprazolam concentratie in plasma. Bij gecombineerd gebruik, wordt de helft van de aanbevolen dosering alprazolam aanbevolen.

Cimetidine vermindert de klaring van alprazolam wat mogelijk het effect kan versterken. De klinische significantie van deze interactie is nog niet vastgesteld.

#### *CYP3A4-inductoren:*

Een verminderd effect van alprazolam kan optreden bij patiënten die CYP3A4-inductoren zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine of sint-janskruid gebruiken. De plasma concentraties van alprazolam zijn in de eliminatiefase afhankelijk van bepaalde leverenzymen (met name CYP3A4) voor de stofwisseling en worden verminderd door geneesmiddelen die deze enzymen induceren. Wanneer sint-janskruid of behandeling met andere CYP3A4-inducerende middelen plotseling wordt gestopt, kunnen symptomen van een overdosis alprazolam optreden.

Interacties tussen HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Kortdurende, lage doses ritonavir resulteerden in een grote verstoring van de alprazolamklaring, verlengde de eliminatiehalfwaardetijd en versterkte klinische effecten. Bij langdurige blootstelling aan ritonavir compenseerde CYP3A-inductie deze remming echter. Deze interactie vereist een aanpassing van de dosis of stopzetting van alprazolam.

#### *Het effect van alprazolam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen:*

##### *Digoxine:*

Toename van digoxine plasmaspiegels is gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van 1 mg alprazolam per dag, vooral bij ouderen (> 65 jaar). Daarom dienen patiënten die gelijktijdig alprazolam en digoxine gebruiken nauwlettend gevolgd te worden op tekenen van symptomen van digoxinevergiftiging.

##### *Imipramine*

*en*

##### *desipramine:*

Er is beschreven dat gelijktijdige toediening van alprazolam (bij doses tot 4 mg/dag) met imipramine en desipramine de steady state plasmaconcentraties van deze stoffen doet toenemen met respectievelijk 31% en 20%. Het is nog niet bekend of deze toename van klinische betekenis is.

.

##### *Warfarine:*

Het kon niet worden vastgesteld of er enig effect was op protrombinetijden en warfarine plasmaspiegels.

Er zijn geen interacties vastgesteld met de middelen propranolol en disulfiram.

#### *Opioiden:*

Het gelijktijdige gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen zoals Alprazolam AB met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood omwille van het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap:*

Als Alprazolam AB wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moet ze worden gewaarschuwd om contact met haar arts op te nemen over stopzetting van de behandeling op het moment dat zij van plan zwanger is te worden of vermoedt dat ze zwanger is.

De gegevens over teratogeniteit en effecten op postnatale ontwikkeling en gedrag na benzodiazepinebehandeling zijn inconsistent. Een grote hoeveelheid gegevens gebaseerd op cohort studies indiceren dat blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester niet geassocieerd is met een toename in het risico op ernstige afwijkingen. Echter, in enkele vroege case-control epidemiologische studies is een tweemaal toegenomen risico op schisis aangetoond. De gegevens indiceren dat het risico op schisis bij het kind na blootstelling van de moeder aan benzodiazepinen minder is dan 2/1000, in vergelijking met het verwachte aantal van dergelijke afwijkingen van ongeveer 1/1000 in de algemene populatie.

Benzodiazepinen passeren de foeto-placentale barrière. Tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap is gebleken dat behandeling met benzodiazepinen in hoge doseringen een afname van de foetale actieve bewegingen en een variabiliteit van het foetale hartritme teweegbracht.

Wanneer behandeling moet worden toegepast op medische gronden tijdens de laatste fase van de zwangerschap, zelfs bij lage doseringen, kan floppy infant syndroom zoals as axiale hypotonie, problemen met zuigen leidend tot een geringe gewichtstoename optreden. Deze tekenen zijn reversibel, maar kunnen 1 tot 3 weken aanhouden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. Bij hoge doseringen kunnen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie optreden bij de pasgeborene.

Bovendien kunnen neonatale ontwenningssymptomen met hyperexcitatie, agitatie en tremor enkele dagen na de geboorte worden waargenomen, zelfs als er geen floppy infant syndroom is waargenomen. Het optreden van ontwenningverschijnselen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de stof.

Rekening houdend met deze gegevens, kan het gebruik van alprazolam tijdens de zwangerschap worden overwogen, indien de therapeutische indicaties en dosering strikt gerespecteerd worden. Als alprazolam wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van alprazolam, moet de patiënt worden gewezen op het mogelijke gevaar voor de foetus.

Indien behandeling met alprazolam nodig is tijdens de laatste fase van de zwangerschap, dienen hoge doseringen te worden vermeden en de pasgeborene moet worden gecontroleerd op ontwenningverschijnselen en/of floppy infant syndroom.

##### *Borstvoeding:*

Alprazolam wordt in lage concentraties uitgescheiden in 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 heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen een nadelige invloed hebben op de rijvaardigheid of het bedienen van machines. Bij te kort slapen, is de kans op verminderde alertheid groter (zie ook interacties).

Deze effecten worden versterkt door alcohol (zie rubriek 4.5).

Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor dit gevaar en geadviseerd niet te rijden of machines te bedienen tijdens de behandeling.

#### 4.8. Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking geassocieerd met benzodiazepinen is hun sedatieve effect, dat kan worden geassocieerd met ataxie, coördinatiestoornissen en verwarring. Gevoeligheid voor deze effecten is afhankelijk van het individu. De effecten zijn afhankelijk van de dosis en nemen af wanneer de dosis wordt verlaagd. Ouderen zijn bijzonder gevoelig voor het sedatieve effect. De sedatieve en coördinatie-negatieve effecten van benzodiazepinen zijn het meest intens aan het begin van de behandeling en de tolerantie van deze effecten ontwikkelt bij de voortzetting van het gebruik.

Bijwerkingen in verband met de behandeling met alprazolam bij patiënten die deelnamen aan gecontroleerde klinische studies en die na het in de handel brengen zijn gemeld, zijn de volgende:

##### Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met alprazolam met de volgende frequenties: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1,000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10,000$  tot  $< 1/1,000$ ); zeer zelden ( $< 1/10,000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>				Agranulocytose	
<b>Endocriene aandoeningen</b>					Hyperprolactinemie*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust	Anorexia	Toegenomen eetlust	
<b>Psychische aandoeningen</b>	Depressie (zie punt hieronder)	Verwarring, desoriëntatie, libido verlaagd, angst, slapeloosheid, nervositeit, libido verhoogd*, acathisia	Manie* (zie rubriek 4.4), hallucinatie*, woede*, agitatie*, drugsverslaving, stimulatie	Psychische en paradoxale stoornissen (zie hieronder)	Hypomanie*, agressie*, vijandigheid*, abnormaal denken*, psychomotorische hyperactiviteit*, drugsmisbruik*
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Sedatie, slaperigheid, ataxie, geheugenstoornis, dysartrie, duizeligheid, hoofdpijn	Evenwichtsstoornis, coördinatiestoornis, aandachtsstoornis, hypersomnie, lethargie, tremor concentratiestoornis	Amnesie (zie hieronder)	Dof gevoel, verminderde alertheid	Onbalans in het autonome zenuwstelsel*, dystonie*
<b>Oogaandoeningen</b>		Wazig zien	Dubbel zien		
<b>Hartaandoeningen</b>		Tachycardie, palpitaties			



	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Vasculaire aandoeningen</b>				Hypotensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen</b>		Verstopte neus			
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Constipatie, droge mond	Misselijkheid	Braken		Gastro-intestinale aandoening* (diarree, verhoogd speekselen, dysfagie))
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Cholestasis	Hepatitis*, abnormale leverfunctie*, geelzucht*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Dermatitis*, allergische huidreacties	Jeuk	Huid-aandoeningen	Angio-oedeem*, lichtgevoeligheidsreactie*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			Spierzwakte		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Incontinentie*	Sporadische ovulatieafwijkingen en gynaecomastie	Urineretentie*
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>		Sexuele dysfunctie*	Menstruele onregelmatigheden*		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Moeheid, geïrriteerdheid	Asthenie	Drugsontwenningsyndroom*		Perifeer oedeem*
<b>Onderzoeken</b>		Gewicht toegenomen, gewicht afgenomen			Verhoogde intra-oculaire druk*

\*Bijwerking geïdentificeerd na het in de handel brengen

Gevallen van prikkelbaarheid, vijandigheid en intrusieve gedachten zijn gemeld tijdens het staken van alprazolam bij patiënten met een posttraumatische stressstoornis.

*Amnesie:*

Anterograde amnesie kan bij therapeutische doses voorkomen, en het risico neemt toe bij hogere doses. Amnesie kan gepaard gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

*Depressie:*

Tijdens benzodiazepinegebruik kan bij patiënten die hiervoor gevoelig zijn, een onopgemerkte depressie duidelijk worden.

*Afhankelijkheid:*

Gebruik van deze stof (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid. Staken van de behandeling kan tot onthoudingsverschijnselen en reboundverschijnselen leiden. Psychische afhankelijkheid kan voorkomen. Misbruik van benzodiazepines is gemeld (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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97 1000 Brussel Madou ;

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9. Overdosering**

### **Algemene informatie over toxiciteit**

Net als bij andere benzodiazepinen is een overdosering niet levensbedreigend, tenzij in combinatie met andere middelen die het centraal zenuwstelsel remmen (inclusief alcohol). Bij de behandeling van overdosering met een geneesmiddel, moet men steeds aan de mogelijkheid denken dat er verscheidene middelen kunnen zijn ingenomen.

### **Symptomen**

De symptomen van een overdosis alprazolam liggen in het verlengde van de farmacologische werking. Overdosering met benzodiazepinen is meestal herkenbaar aan een bepaalde mate van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel variërend van sufheid tot coma. In milde gevallen zijn de symptomen sufheid, geestelijke verwardheid en lethargie. In ernstiger gevallen kan ook ataxie, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie, zelden coma en zeer zelden overlijden voorkomen.

### **Beheer**

Na een overdosering met orale benzodiazepinen dient, als de patiënt bij bewustzijn is, een braakreactie opgewekt te worden (binnen een uur). Indien de patiënt niet bij bewustzijn is dient een maagspoeling te worden uitgevoerd, met bescherming van de luchtwegen. Indien maaglediging geen voordeel oplevert, dient actieve kool te worden gegeven om absorptie te verminderen. Dan kan een osmotisch laxerend middel worden toegediend. Op de intensive care afdeling dient speciale aandacht uit te gaan naar de ondersteuning van respiratoire en cardiovasculaire functies. Een lange tijd geforceerde diurese of hemodialyse heeft geen zin.

Flumazenil kan worden gebruikt als antidotum. Flumazenil kan worden gebruikt als aanvulling op de behandeling van ademhalings- en cardiovasculaire problemen die gepaard gaan met overdosering.

Voor personen in coma is de behandeling grotendeels symptomatisch. Er moeten maatregelen worden genomen om mogelijke complicaties te voorkomen, zoals verstikking doordat patiënten hun tong inslikken of door aspiratie van de maaginhoud. Intraveneuze toediening van vloeistoffen kan nuttig zijn om uitdroging te voorkomen. Vooral in combinatie met andere kalmeringsmiddelen is ondersteuning van de vitale functies, met name de ademhaling, belangrijk.

## **5. FARMACOLOGISCHE**

## **EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepine derivaten. ATC code: N05B A12.

Net als andere benzodiazepines heeft alprazolam grote affiniteit voor de bindingsplaatsen voor benzodiazepines in de hersenen. Het vergemakkelijkt de remming van neurotransmitteractiviteit van gammaboterzuur, wat zowel pre- als postsynaptische inhibitie in het centraal zenuwstelsel medieert.

Alprazolam is een effectief anxiolyticum. Evenals andere benzodiazepinen heeft alprazolam naast anxiolytische ook sedatieve, hypnotische, spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen. Er zijn echter verschillen in farmacokinetiek die bepalend zijn voor hun verschillende therapeutische toepassingen.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt alprazolam vlug geabsorbeerd. Eén tot twee uur na orale toediening worden de maximale plasmaspiegels bereikt.

Na één enkele toediening zijn de plasmaspiegels recht evenredig met de toegediende dosis. De maximale plasmaspiegels na een dosis van 0,5 mg tot 3 mg bedragen 8 tot 37 ng/ml. Na verscheidene toedieningen van 1,5 mg tot 10 mg/dag bedroeg de gemiddelde steady-state spiegel 18,3 tot 100 ng/ml.

In vitro wordt alprazolam gebonden (80%) aan humaan serumeiwit.

De belangrijkste metabolieten van alprazolam in de urine zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een benzofenon-derivaat. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn alfa-hydroxy-alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam. Het benzofenon-derivaat is vrijwel inactief. De biologische activiteit van alfa-hydroxy-alprazolam is vergelijkbaar met die van alprazolam, terwijl 4-hydroxy-alprazolam ongeveer 10 x minder actief is. De plasmaspiegels van deze metabolieten zijn laag. Hun halfwaardetijden blijken van dezelfde orde van grootte te zijn als die van alprazolam. De metabolieten leveren derhalve slechts een beperkte bijdrage aan de biologische activiteit van Alprazolam.

De gemiddelde halfwaardetijd van alprazolam ligt tussen de 12 en 15 uur en is gemiddeld 16 uur bij oudere patiënten. Herhaaldelijke dosis kan leiden tot accumulatie, hiermee moet rekening worden gehouden vooral bij oudere en patiënten met een verstoorde lever- of nierfunctie. Alprazolam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Mutagenese

Alprazolam was niet mutageen in de *in vivo* en *in vitro* Ames-test. Alprazolam veroorzaakte geen chromosoomafwijkingen in de *in vivo* micronucleus test bij ratten tot de hoogste geteste dosis van 100 mg/kg, wat 500 keer hoger is dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg/dag voor de mens.

### Effecten op de ogen

Bij ratten die gedurende 24 maanden alprazolam oraal toegediend kregen in een dosis van 3, 10 en 30 mg/kg/dag (15 tot 150 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg/dag voor mensen), bleek een dosis-gerelateerde toename in het aantal cataracten en van corneavascularisatie op te treden bij respectievelijk wijfjes en mannetjes. Deze letsels verschenen pas na 11 maanden behandeling.

### Carcinogenese

Tijdens 2-jarige bioassaystudies met alprazolam bij ratten in doses tot 30 mg/kg/dag (150 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg/dag voor de mens) en bij muizen in doses tot 10 mg/kg/dag (50 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg/dag voor de mens), werden geen aanwijzingen voor carcinogenese waargenomen.

### Vruchtbaarheid

Alprazolam verminderde de vruchtbaarheid bij ratten niet tot de hoogste geteste dosis van 5 mg/kg/dag, wat 25 maal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg/dag voor de mens is. Maar hoge doses alprazolam toegediend aan ratten en konijnen veroorzaakten een toename in het aantal aangeboren afwijkingen en in sterfte bij de foetussen.

Prenatale blootstelling van muizen en ratten aan benzodiazepines, waaronder alprazolam, ging gepaard met gedragsveranderingen bij de jongen.

Bij honden die gedurende 12 maanden hoge orale alprazolam doses kregen toegediend, werden convulsies waargenomen bij doses van 3 mg / kg / dag (15 keer de maximale aanbevolen dosis voor de mens), waarvan sommige dodelijk waren. De menselijke relevantie is onbekend.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Docusaatnatrium  
Natriumbenzoaat (E211)  
Colloïdaal siliciumanhydraat  
Magnesiumstearaat  
Zonnegeel (E110) (alleen voor de 0,5 mg tablet)  
Indigotine (E132) (alleen voor de 1 mg)  
Erythrosine Aluminium (alleen voor de 1 mg)

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3. Houdbaarheid

2 jaar (voor 0,25 mg)  
3 jaar (voor 0,5 mg en 1 mg)  
Houdbaarheid na opening van de HDPE fles met verpakkingsgrootte 1000: 6 maanden

### 6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Alprazolam AB tabletten zijn beschikbaar in PVC/Polyamide/Aluminium/PVC-bliester en HDPE fles met een polypropyleen sluiting.

#### Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 20, 30, 50 en 60 tabletten  
HDPE flessen: 30 en 1000 tabletten.

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

### 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo N.V./S.A.  
Av. E. Demunterlaan 5 box 8  
1090 Brussel/Bruxelles

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

Alprazolam	AB	0,25	mg	tabletten	(fles):	BE532933
Alprazolam AB 0,5 mg tabletten (fles): BE532942						
Alprazolam AB 1 mg tabletten (fles): BE532951						
Alprazolam	AB	0,25	mg	tabletten	(bliester):	BE660584
Alprazolam AB 0,5 mg tabletten (bliester): BE660585						
Alprazolam AB 1 mg tabletten (bliester): BE660586						

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/09/2016

**10. DATUM VAN HERZIENING / GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst : 08/2023.

Datum van goedkeuring van de tekst : 10/2023.