

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam Teva 0,5 mg tabletten
Alprazolam Teva 1 mg tabletten
Alprazolam Teva 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Lactosemonohydraat:

0,5 mg tabletten: 97,00 mg lactosemonohydraat.

1 mg tabletten: 96,53 mg lactosemonohydraat.

2 mg tabletten: 193,13 mg lactosemonohydraat.

Natriumbenzoaat:

Dit middel bevat 0,12 mg natriumbenzoaat in elke tablet van 0,50 mg en 1 mg.

Dit middel bevat 0,23 mg natriumbenzoaat in elke tablet van 2 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

0,5 mg tabletten: witte langwerpige tabletten met breukstreep en inscriptie APZM 0.5

1 mg tabletten: lichtblauwe langwerpige tabletten met breukstreep en inscriptie APZM 1

2 mg tabletten: witte langwerpige tabletten met breukstreep en inscriptie Apzm 2

0,5 mg tabletten: De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

2 mg tabletten: De tablet kan worden verdeeld in 4 gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De optimale dosis Alprazolam Teva (alprazolam) dient individueel te worden vastgesteld volgens de ernst van de symptomen en de reactie van de patiënt. Bij ernstige bijwerkingen 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 deze 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.

Symptomatische behandeling van angst.

Gebruikelijke startdosis: varieert van 0,25 mg tot 0,5 mg driemaal daags.

Gebruikelijke dosering: de dosering kan worden aangepast aan de behoefte van de patiënt, tot een maximale gespreide dagelijkse dosis van 4mg.

Behandeling van geriatrische, verzwakte patiënten of patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen.

Gebruikelijke startdosis: 0,25 mg twee tot driemaal daags.

Gebruikelijke dosering: de dosis kan zo nodig geleidelijk aan worden verhoogd 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. Het is raadzaam de dagelijkse dosis Alprazolam Teva 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. De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De patiënt moet regelmatig geëvalueerd 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 zou kunnen vereisen. De algemene duur van de behandeling mag niet meer dan 8 tot 12 weken bedragen, met inbegrip van het afbouwproces.

In bepaalde gevallen kan een verlenging van de behandelingsperiode noodzakelijk zijn; dit kan echter enkel gebeuren na een reëvaluatie van de patiënt door een gespecialiseerd arts.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en doeltreffendheid van alprazolam werd niet aangetoond bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar; daarom is gebruik van alprazolam niet aangeraden.

Benzodiazepines zijn tegenaangewezen bij kinderen onder de 6 jaar.

Wijze van toediening:

Richtlijnen voor het gebruik van Alprazolam Teva 0,5 mg tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Richtlijnen voor het gebruik van Alprazolam Teva 2 mg tablet.

De tablet kan in twee en zo nodig in vier stukken worden gedeeld. Hiervoor legt u de tablet best met de uitgeholde zijde naar de onderkant op een harde ondergrond. Door er met uw duim op te drukken bekomt u twee gelijke stukken van elk 1 mg.

Deze stukken kunnen verder worden gedeeld indien nodig. Leg de tablet opnieuw met de uitgeholde zijde naar onder op een harde ondergrond en druk er krachtig op met uw duim. U krijgt nu twee stukken van elk 0,5 mg.

4.3. Contra-indicaties

Alprazolam Teva is contra-geïndiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor benzodiazepinen.
- myasthenia gravis
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- slaapapnoe syndroom
- ernstige leverinsufficiëntie
- Alprazolam Teva bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Veiligheid en doeltreffendheid van het product bij patiënten onder de achttien jaar werden niet onderzocht. Benzodiazepines zijn tegenaangewezen bij kinderen onder de 6 jaar.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Snelle afbouw of plotse staking van benzodiazepinen, met inbegrip van alprazolam, kan leiden tot ongewenste effecten zoals reboundfenomenen of onthoudingssymptomen (zie rubriek 4.8). Daarom moet de dosis dus geleidelijk worden afgebouwd (zie rubriek 4.2), vooral bij epileptici. Deze tekenen en symptomen, en vooral bij 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. De onthoudingssymptomen kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, ernstige angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen voorkomen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, voos gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichaamscontact, hallucinaties of stuipen.

Rebound insomnia en angst: bij stopzetting van de behandeling kan een voorbijgaand syndroom optreden waarbij de symptomen die leidden tot de behandeling met een benzodiazepine in versterkte mate terugkeren. Dit kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Omdat het risico op onthoudingssymptomen/reboundfenomenen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt het aanbevolen om de dosering geleidelijk af te bouwen.

Psychische en fysieke afhankelijkheid kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepinen, met inbegrip van alprazolam. Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosis en de duur van de behandeling. Voorzichtigheid is vooral geboden bij het voorschrijven van benzodiazepinen aan personen die neigen tot misbruik van geneesmiddelen (b.v. alcoholici, drugsverslaafden), daar bij deze patiënten een predispositie tot gewenning en afhankelijkheid bestaat. Afhankelijkheid kan optreden bij therapeutische dosis en/of bij patiënten die geen individuele risicofactor hebben. Er is een verhoogd risico bij patiënten die het gebruik van verschillende benzodiazepinen combineren, ongeacht de indicatie (sedatie of anxiolyse). Gevallen van misbruik werden eveneens gemeld.

Ouderen

Bij geriatrische en/of verzwakte patiënten is het aan te raden de laagste effectieve dosis te gebruiken om ataxie of oversedatie te voorkomen.

Benzodiazepines en aanverwante producten moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij bejaarde patiënten omwille van het risico op sedatie en/of spierzwakte wat kan leiden tot valincidenten, dikwijls met ernstige gevolgen in deze populatie.

Bij patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie dienen de gebruikelijke voorzorgen in acht te worden genomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van alprazolam werd niet bewezen bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar; daarom is gebruik van alprazolam niet aangeraden. Benzodiazepines zijn tegenaangewezen bij kinderen onder de 6 jaar.

Duur van de behandeling

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek "Dosering en wijze van toediening" in SPK) maar mag niet meer bedragen dan 8 tot 12 inclusief het proces van afbouwen van de dosis. Overschrijding van deze perioden mag niet gebeuren zonder de situatie te herevalueren.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en om precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk verlaagd zal worden. Bovendien is het belangrijk om de patiënt te waarschuwen voor de mogelijkheid van reboundverschijnselen om angst over deze verschijnselen bij stopzetting van de behandeling zoveel mogelijk te beperken. Er zijn aanwijzingen dat, in geval van benzodiazepinen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval, vooral bij hoge doseringen.

Als benzodiazepinen met een lange werkingsduur worden gebruikt, is het belangrijk om te waarschuwen tegen het overschakelen naar benzodiazepinen met een korte werkingsduur, omdat er onthoudingssymptomen kunnen optreden.

Benzodiazepinen dienen met extremen voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een verleden van alcohol- of drugsmisbruik. (zie rubriek 4.5)

Psychiatrische en paradoxale reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere ongewenste gedragseffecten kunnen optreden bij het gebruik van benzodiazepinen. Indien dit gebeurt, moet het gebruik van het geneesmiddel stopgezet worden. Ze zullen meer waarschijnlijk optreden bij kinderen en ouderen.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. De aandoening treedt meestal op enkele uren na inname van het product en om het risico te verminderen, moeten de patiënten bijgevolg zeker zijn dat ze in staat zullen zijn om gedurende 7-8 uur onafgebroken te slapen.

Tolerantie

Tolerantie of het verlies van werkzaamheid tegenover de sedatieve werking kan zich ontwikkelen bij herhaald gebruik gedurende enkele weken, maar niet tegenover het angstwerend effect van alprazolam.

De nodige voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij patiënten met acuut gesloten kamerhoek-glaucoom.

Bij patiënten met een ernstige depressie of angst, geassocieerd aan depressie, dienen benzodiazepinen en benzodiazepine-achtigen niet alleen gebruikt te worden voor de behandeling van

depressie omdat ze het risico op zelfmoord kunnen versnellen of verhogen. Daarom zal alprazolam met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met tekenen en symptomen van een depressieve stoornis of zelfmoordneigingen en dient de gepaste verpakkingsgrootte voorgeschreven te worden.

Risico's door gelijktijdig gebruik van opiaten:

Gelijktijdig gebruik van Alprazolam Teva en opiaten, kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en dood. Omwille van deze risico's, moet het gelijktijdig voorschrijven van *sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam Teva met opiaten* beperkt blijven tot gebruik bij patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties onmogelijk zijn. Indien beslist wordt om Alprazolam Teva gelijktijdig met opiaten voor te schrijven, moet de laagste efficiënte dosis gebruikt worden en de duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie ook algemene dosisaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden voor tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit kader wordt het ten stelligste aanbevolen de patiënten en hun omgeving te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Lactose

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

Natriumbenzoaat

Benzoaatzout kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

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 veroorzaken een additief effect als ze toegediend worden samen met alcohol of andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken.

De gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen.

Bijzondere voorzichtigheid is vereist met geneesmiddelen die de ademhalingsfunctie onderdrukken zoals opioïden (analgetica, antitussiva, substitutietherapieën), in het bijzonder bij oudere personen.

Alprazolam moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken. Een versterking van het centraal onderdrukkend effect kan optreden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, sommige antidepressiva, opioïden, anticonvulsiva, sedatieve H1-antihistaminica.

Opiaten:

Gelijktijdig gebruik van *sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam Teva met opiaten* verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en dood omwille van het additief CZS-onderdrukkend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moet beperkt worden (zie rubriek 4.4).

Beïnvloeding van de protrombinetijden en de warfarineplasmaspiegels kon niet worden vastgesteld. Farmacokinetische interacties kunnen voorkomen wanneer alprazolam wordt toegediend samen met geneesmiddelen die met zijn metabolisme interfereren. Geneesmiddelen die bepaalde hepatische enzymen (voornamelijk het cytochroom P450 3A4 enzymstelsel) inhiberen, kunnen de concentratie van alprazolam verhogen en het effect versterken. Op grond van verscheidene studies wordt het volgende aanbevolen:

- gelijktijdig gebruik met ketoconazol, itraconazol of andere antischimmelmiddelen van het azoltype wordt niet aanbevolen.
- voorzichtig gebruik en een mogelijke dosisvermindering wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met nefazodon, fluvoxamine en cimetidine.
- gelijktijdig gebruik met fluoxetine, propoxifen, orale contraceptiva, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine, en clarithromycine dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.
- Interacties tussen HIV-protease inhibitoren (bijvoorbeeld ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Lage dosissen ritonavir resulteerden in een sterke daling van de klaring van alprazolam, een verlengd half-leven en verhoogde klinische effecten. Echter, na verlengde blootstelling aan ritonavir maakt een CYP3A inductie deze inhibitie ongedaan. Deze interactie vereist een dosisaanpassing of beëindiging 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 Teva tot 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. Alprazolam beïnvloedt de plasmaspiegels van fenytoïne niet, maar het effect van fenytoïne op de spiegels van alprazolam werd niet bestudeerd.

Hoewel nooit met alprazolam beschreven, blijkt een gestegen kans op psychose bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en valproïnezuur te bestaan.

Theophylline werkt het effect van benzodiazepines tegen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een groot aantal gegevens gebaseerd op cohortstudies blijkt dat de blootstelling aan een benzodiazepine tijdens het eerste trimester niet geassocieerd is met een verhoogd risico op ernstige malformaties. Sommige vroegtijdige case-control epidemiologische studies vonden echter een verhoogd risico op lip- en/of gehemeltepleten. De gegevens toonden aan dat het risico om een kind met een lip- en/of gehemeltepleet te hebben na blootstelling van de moeder aan een benzodiazepine, minder dan 2/1000 is in vergelijking met de verwachte incidentie van deze afwijking van ongeveer 1/1000 in de algemene populatie.

Een behandeling met hoge dosissen benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde zwangerschapstrimester, toonde een afname van de foetale actieve bewegingen en een variabiliteit in het hartritme van de foetus.

Wanneer de behandeling om medische redenen moet toegediend worden tijdens het laatste zwangerschapstrimester, zelfs in lage dosissen, kan een floppy infant syndroom zoals axiale hypotonie, zuigstoornissen die leiden tot slechte gewichtstoename, waargenomen worden. Deze tekens zijn reversibel maar kunnen duren van 1 tot 3 weken, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. In hoge dosissen kunnen respiratoire depressie of apnoe en hyperthermie bij pasgeborenen optreden. Bovendien kan een neonataal abstinentiesyndroom met hyperexcitabiliteit, agitatie en tremor

waargenomen worden enkele dagen na de geboorte, zelfs als er geen floppy infant syndroom wordt waargenomen. Het optreden van onthoudingsverschijnselen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de stof.

Rekening houdend met deze gegevens, mag het gebruik van alprazolam tijdens de zwangerschap overwogen worden, als de therapeutische indicaties en de dosering strikt gerespecteerd worden.

Als de behandeling met alprazolam noodzakelijk is tijdens het laatste deel van de zwangerschap, moeten hoge dosissen vermeden worden en de pasgeborenen moeten gecontroleerd worden op onthoudingsverschijnselen en/of floppy infant syndroom.

Borstvoeding

Benzodiazepines worden in de moedermelk uitgescheiden. 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

Sedatie, amnesie, concentratiestoornissen en een verstoorde spierfunctie kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als de slaapduur onvoldoende is, kan de kans op verminderde waakzaamheid toegenomen zijn (zie rubriek 4.5).

4.8. Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld tijdens de 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).

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	Allergische reacties of anafylaxie
Endocriene aandoeningen	soms	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	vaak	Verminderde eetlust

Psychische stoornissen	vaak	verwardheid, depressie
	soms	Hallucinaties, woede, agressief gedrag, vijandig gedrag, angst, agitatie, wijzigingen in libido, slapeloosheid, abnormaal denken, zenuwachtigheid; stimulatie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	Slaperigheid, duizeligheid/ijlhoofdigheid
	vaak	Ataxie, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, verwarde spraak, concentratiestoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, ijlhoofdigheid
	soms	Amnesie, dystonie, beven
	zelden	vermoeidheid, motorische stoornissen, epilepsie, tekenen van paranoia, depersonalisatie, In veel gevallen namen de patiënten ook andere centraal werkzame geneesmiddelen en/of hadden de patiënten een onderliggende psychiatrische stoornis. In een enkel geval werd gesuggereerd dat patiënten met borderline persoonlijkheidsstoornissen, een voorgeschiedenis voor agressief gedrag, alcohol- of drugsmisbruik, patiënten met stress ten gevolge van een trauma mogelijk meer kans lopen op deze bijwerkingen.
Oogaandoeningen	Niet bekend	Autonome verschijnselen
	Vaak	Wazig zicht
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zelden	respiratoire depressie bij CARA-patiënten
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak soms	Constipatie, nausea Braken
Lever- en galaandoeningen	soms Niet bekend	Abnormale leverfunctie, icterus, cholestase Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms Niet bekend	Dermatitis Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	soms	skeletspierzwakte

Nier- en urinewegaandoeningen	soms	Incontinentie, urinaire retentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	Seksuele dysfunctie, sporadische afwijkingen van menstruatie en ovulatie, gynaecomastie,
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak Niet bekend	Asthenie, irritabiliteit Perifeer oedeem
Onderzoeken	Soms	Gewichtsveranderingen, verhoging van de intra-oculaire druk

Bij de behandeling met hoge doses, werden de volgende bijwerkingen vaker genoteerd dan met placebo: sedatie, slaperigheid, vermoeidheid, ataxie, gestoorde coördinatie, spraakstoornissen. De volgende bijwerkingen 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:

- psychische en fysieke afhankelijkheid; Misbruik van benzodiazepinen werd gemeld (zie rubriek 4.4).
- 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 fysisch 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 benzodiazepinen werd gemeld. Vooral de ernstige symptomen worden meer vastgesteld bij patiënten die een langdurige behandeling ondergingen met hoge dosissen. Deze onthoudingsverschijnselen werden ook geobserveerd bij snelle afbouw of abrupte stopzetting van de behandeling. Het is dan ook aangewezen bij de stopzetting van de behandeling de dosering traag af te bouwen. Het wordt aanbevolen de dagelijkse dosis Alprazolam Teva niet sneller dan 0,5 mg per elke drie dagen af te bouwen. Voor sommige patiënten is er nog een tragere afbouw aangewezen (zie ook 4.2.)

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 - e-mail: adr@fagg.be.

4.9. Overdosering

Overdosering wordt meestal gekenmerkt door een vorm van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel en uit zich in een toestand gaande van slaperigheid tot coma. Indien de overdosering weinig belangrijk is, vinden we als symptomen slaperigheid, verwarring en lethargie. In meer ernstige

gevallen ataxie, hypotonie, hypotensie en onderdrukking van de ademhaling. In zeldzame gevallen coma en in heel zeldzame gevallen overlijden.

Alhoewel een overdosis benzodiazepine meestal niet levensbedreigend is, moet steeds de mogelijkheid worden overwogen dat agentia zoals alcohol en barbituraten werden ingenomen en moet met de mogelijke onderliggende pathologie rekening worden gehouden. De behandeling moet daaraan worden aangepast.

Volgend op een overdosis orale benzodiazepinen, dient braken te worden geïnduceerd (binnen het uur) indien de patiënt bij bewustzijn is of een maagspoeling met bescherming van de luchtpijp indien de patiënt bewusteloos is. Indien er geen voordeel is om de maag leeg te maken, kan actieve kool gegeven worden om de absorptie te verminderen.

Behandeling van overdosering bestaat hoofdzakelijk uit ondersteuning van respiratoire en cardiovasculaire functies. Bij coma is de behandeling hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals verstikking ten gevolge 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. Nadien kan een osmotisch laxermiddel worden toegediend. Het is bekend dat het effect na inname van een zeer hoge dosis lange tijd kan aanhouden. 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 bij:

- 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: Anxiolytica – Benzodiazepine-derivaten
ATC code: N05B A12

Alprazolam Teva tabletten bevatten een triazolobenzodiazepine. Alle benzodiazepinen vertonen kwalitatief gelijkaardige eigenschappen: anxiolyse, hypnosedatie, myorelaxatie, anticonvulsie. Toch bestaan er kwantitatieve farmacokinetische verschillen, die tot diverse toepassingsgebieden hebben geleid.

Algemeen wordt aangenomen dat de werking van benzodiazepine berust op een versterking van de neurale inhibitie, gemedieerd door gamma-aminoboterzuur.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

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

De halfwaardetijd van alprazolam ligt tussen 12 tot 15 uur en bedraagt gemiddeld 16 uur bij ouderen. Alprazolam wordt voornamelijk geoxideerd. De belangrijkste metabolieten van alprazolam zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een benzophenonderivaat. 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 benzophenonderivaat is nagenoeg inactief.

Alprazolam en zijn metaboliëten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

In vitro is alprazolam voor 80% gebonden aan serumproteïnen.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een tendens tot een dosis-gerelateerde toename van het aantal gevallen van cataract en een vascularisatie van de cornea werd aangetoond bij respectievelijk vrouwelijke en mannelijke ratten die gedurende 24 maanden alprazolam toegediend kregen.

Bij een herhaalde dosis-toxiciteitstudie (12 maanden) met hoge perorale dosissen werden convulsies waargenomen bij honden, waarvan sommige letaal. De relevantie hiervan voor de mens is niet duidelijk.

Er was geen evidentie van carcinogeen potentieel zoals bleek uit carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd bij ratten en muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumdocusaat - Natriumbenzoaat – voorverstijfseld maïszetmeel – microkristallijne cellulose – Lactosemonohydraat - Magnesiumstearaat – Watervrij colloïdaal silica.

De Alprazolam Teva 1 mg tabletten bevatten tevens indigokarmijn aluminiumlak E132 als kleurstof.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gevallen gekend.

6.3. Houdbaarheid

Alprazolam Teva 0,5 mg tabletten: 2 jaar

Alprazolam Teva 1 mg tabletten: 3 jaar

Alprazolam Teva 2 mg tabletten: 3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 - 25°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking met 20 en 50 tabletten aan 0,5 mg / Eenheidsverpakking.

Blisterverpakking met 50 tabletten aan 1 mg / Eenheidsverpakking.

Blisterverpakking met 50 tabletten aan 2 mg / Eenheidsverpakking.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

Alprazolam Teva 0,5 mg tabletten: BE201047
Alprazolam Teva 1 mg tabletten: BE201056
Alprazolam Teva 2 mg tabletten: BE201065

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: maart 1999
- B. Datum van laatste verlenging: 27 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: XX/2023.
Goedkeuringsdatum: 12/2023