

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

XANAX 0,25 mg tabletten
XANAX 0,5 mg tabletten
XANAX 1 mg tabletten
XANAX 2 mg tabletten
XANAX Retard 0,5 mg tabletten met verlengde afgifte
XANAX Retard 1 mg tabletten met verlengde afgifte
XANAX Retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte
XANAX Retard 3 mg tabletten met verlengde afgifte
XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg tabletten

XANAX Tabletten bevatten respectievelijk 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg alprazolam als werkzame stof.

XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg en 3 mg tabletten met verlengde afgifte

XANAX Retard Tabletten bevatten respectievelijk 0,5 mg, 1 mg, 2 mg en 3 mg alprazolam als werkzame stof.

XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

XANAX druppels bevatten 0,75 mg alprazolam/ml als werkzame stof.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet van 0,25 mg, 0,5 mg en 1 mg bevat 96 mg lactose en 0,11 mg natriumbenzoaat (E211).

Elke tablet van 2 mg bevat 192 mg lactose en 0,23 mg natriumbenzoaat (E211).

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 221,7 mg lactose.

Elke ml van de druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 178,5 mg ethanol (alcohol), 0,84 mg natrium en 700 mg propyleenglycol (E1520).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

XANAX 0,25 mg witte deelbare tabletten van elliptisch-ovale vorm.
XANAX 0,5 mg roze deelbare tabletten van elliptisch-ovale vorm.
XANAX 1 mg lavendelkleurige deelbare tabletten van elliptisch-ovale vorm.
XANAX 2 mg witte langwerpige deelbare tabletten.

Tabletten met verlengde afgifte

XANAX Retard 0,5 mg blauwe ronde tabletten met verlengde afgifte.
XANAX Retard 1 mg witte ronde tabletten met verlengde afgifte.
XANAX Retard 2 mg blauwe vijfhoekige tabletten met verlengde afgifte.
XANAX Retard 3 mg witte driehoekige tabletten met verlengde afgifte.

Druppels voor oraal gebruik, oplossing

XANAX 0,75 mg/ml kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandelingsduur

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

Dosering

XANAX deelbare tabletten: de optimale dosis 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.

In de zeldzame gevallen waarbij een hogere dosering vereist is, dient deze geleidelijk aangepast te worden, 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.

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte: als de tabletten met verlengde afgifte met alprazolam eenmaal daags moeten toegediend worden, dient de dosis bij voorkeur 's morgens toegediend worden.

XANAX druppels voor oraal gebruik, oplossing: de doseringsaanbevelingen zijn identiek aan de doseringen voor tabletten. De concentratie van de druppels voor oraal gebruik, oplossing is 0,75 mg/ml.

Pediatrische patiënten

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

SYMPTOMATISCHE BEHANDELING VAN ANGST

XANAX tabletten en druppels

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 dagelijkse dosis van 4 mg, gespreid over meerdere innamen.

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte

Gebruikelijke startdosis: 1 mg per dag, verdeeld over 1 of 2 innamen.

Gebruikelijke dosering: de dosering kan worden aangepast aan de behoefte van de patiënt, tot een maximale dagelijkse dosis van 4 mg, verdeeld over 1 of 2 innamen.

BEHANDELING VAN GERIATRISCHE OF VERZWAKTE PATIENTEN

XANAX tabletten en druppels

Gebruikelijke startdosis: 0,25 mg twee tot driemaal daags

Gebruikelijke dosering: de dosis kan zo nodig geleidelijk aan worden verhoogd afhankelijk van de tolerantie.

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte

Gebruikelijke startdosis: 0,5 mg tot 1 mg per dag, verdeeld over 1 of 2 innamen

Gebruikelijke dosering: 0,5 mg tot 1 mg per dag, zo nodig geleidelijk aan te verhogen afhankelijk van de tolerantie.

De startdosis dient te worden verlaagd wanneer er bijwerkingen optreden.

STAKEN VAN DE BEHANDELING

Aangezien het om een symptomatische behandeling gaat, kunnen de oorspronkelijke symptomen na het staken van de behandeling opnieuw optreden.

De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. De patiënt moet regelmatig geherevalueerd worden en de noodzaak van een verlengde behandeling moet geëvalueerd worden, zeker wanneer de symptomen van de patiënt milder zijn en geen behandeling met geneesmiddelen meer zouden kunnen vereisen. De algemene duur van de behandeling mag niet meer dan 2 tot 4 weken bedragen.

Wijze van toediening

RICHTLIJNEN VOOR HET GEBRUIK VAN XANAX DRUPPELS

10 druppels komen overeen met 0,25 mg alprazolam; 20 druppels met 0,5 mg.

RICHTLIJNEN VOOR HET GEBRUIK VAN XANAX RETARD TABLETTEN

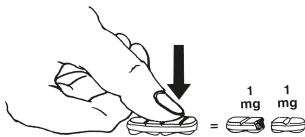
XANAX Retard tabletten stellen alprazolam vertraagd vrij. De tabletten mogen niet gekauwd noch verpulverd worden; ze dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

RICHTLIJNEN VOOR HET GEBRUIK VAN XANAX 2 MG TABLETTEN

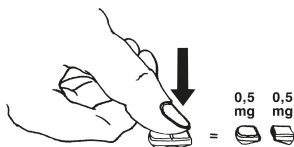
De tablet kan in twee en zo nodig in vier stukken worden gedeeld.

Hiervoor legt u de tablet best met de uitgeholde zijde naar de onderkant op een harde ondergrond.

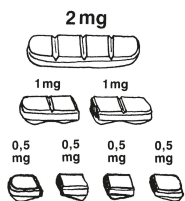
Door er met uw duim op te drukken bekomt u twee gelijke stukken van elk 1 mg.



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.



Op deze manier bekomt u de volgende stukken van XANAX tabletten:



Deze stukken kan u bewaren in de speciaal daartoe ontworpen stop van de glazen fles.

4.3 Contra-indicaties

XANAX is gecontra-indiceerd bij:

- myasthenia gravis
- overgevoeligheid voor alprazolam, benzodiazepines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- slaapapnoe syndroom
- 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

Risico's bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden tot gevolg hebben. Vanwege deze risico's dient gelijktijdige voorschrijving van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Xanax met opioïden te worden voorbehouden aan patiënten voor wie geen andere behandelingsopties mogelijk zijn. Indien wordt besloten om Xanax gelijktijdig voor te schrijven met opioïden, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en dient de behandelingsduur zo kort mogelijk te zijn (zie ook algemene doseringsaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen nauwlettend te worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit kader wordt ten eerste aanbevolen om de patiënten en (indien van toepassing) hun verzorgers te informeren dat ze op deze symptomen moeten letten (zie rubriek 4.5).

Afhankelijkheid

Gewenning en fysieke en psychische afhankelijkheid kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepines, met inbegrip van alprazolam. Het risico van afhankelijkheid verhoogt met de dosis en de duur van de behandeling; dit risico is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik. Farmacologische afhankelijkheid kan optreden bij therapeutische doses en/of bij patiënten zonder persoonlijke risicofactoren. Er is een groter risico op farmacologische afhankelijkheid bij gecombineerd gebruik met diverse benzodiazepines, ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie. Ook gevallen van misbruik zijn gemeld. Geneesmiddelenmisbruik is een bekend risico bij alprazolam en andere benzodiazepines, en de patiënten dienen daarom in de gaten te worden gehouden als ze alprazolam krijgen. Alprazolam kan oneigenlijk worden gebruikt. Gevallen van overlijden als gevolg van overdosering zijn waargenomen wanneer alprazolam werd gecombineerd met andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel (CZS), waaronder opioïden, andere benzodiazepines en alcohol. Bij voorschrijving of aflevering van alprazolam dient met deze risico's rekening te worden gehouden. Om deze risico's te verminderen, dient de laagste geschikte hoeveelheid te worden gebruikt en dienen de patiënten te worden geïnformeerd over gepast bewaren en verwijderen van niet-gebruikt geneesmiddel (zie rubriek 4.2, 4.8 en 4.9).

Onthoudingssymptomen

Wanneer afhankelijkheid zich ontwikkelt, kan snelle afbouw of plotse staking van benzodiazepines, met inbegrip van alprazolam, leiden tot bijwerkingen zoals reboundfenomenen of onthoudingssymptomen (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen optreden onder de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, agitatie, verwardheid, prikkelbaarheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de

ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties of epilepsieaanvallen. Deze tekenen en symptomen, en vooral de ernstigere vormen, worden over het algemeen het vaakst gezien bij patiënten die langdurig met buitensporige hoge doses zijn behandeld. Onthoudingssymptomen zijn echter ook gemeld na abrupte staking van therapeutische doses benzodiazepines.

Bij stopzetting van de behandeling dient de dosisvermindering daarom geleidelijk en met gepaste medische controle te gebeuren (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening – Staken van de behandeling en rubriek 4.8), vooral bij epileptici.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt gewoonlijk een aantal uren nadat het product is ingenomen.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Reacties zoals ongeduld, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn gekende reacties tijdens een behandeling met benzodiazepines (zie rubriek 4.8). In dit geval moet het gebruik van alprazolam worden onderbroken. Deze reacties zijn waarschijnlijker bij kinderen en ouderen.

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het hypnotische effect van benzodiazepines afnemen. Tolerantie of verhoging van de dosis worden zelden waargenomen met alprazolam maar kunnen voorkomen. Tolerantie tegenover de sedatieve werking werd aangetoond, maar niet tegenover het angstwerende effect van alprazolam.

Oudere patiënten

Benzodiazepinen en verwante producten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen vanwege het risico op sedatie en / of spierverslappende effecten dat kan leiden tot valpartijen, met vaak ernstige gevolgen bij deze populatie.

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

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

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

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

Benzodiazepines en aan benzodiazepines verwante stoffen niet alleen te worden voorgeschreven om een depressie te behandelen want zij kunnen het risico op zelfmoord bespoedigen of verhogen. Daarom moet XANAX met voorzichtigheid worden gebruikt en moet de voorgeschreven hoeveelheid worden beperkt bij patiënten die verschijnselen of symptomen van depressieve stoornis of zelfmoordneigingen vertonen.

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

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

Lactose:

De tabletten en de tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie (zeldzame erfelijke aandoeningen) dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

Natriumbenzoaat:

Dit geneesmiddel bevat 0,11 mg natriumbenzoaat in elke tablet van 0,25 mg, 0,5 mg en 1 mg en 0,23 mg natriumbenzoaat in elke tablet van 2 mg.

Natrium:

Elke tablet van 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

De druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,25 mg (10 druppels), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Ethanol (alcohol):

Elke dosis van 0,25 mg (10 druppels) Xanax druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 59,5 mg ethanol (17,9 % p/v) (zie rubriek 2), overeenkomend met ten minste 2 ml bier of 1 ml wijn.

De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal waarschijnlijk geen merkbaar effect veroorzaken.

Propyleenglycol:

De druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat propyleenglycol.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nier- of leveraandoening medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie bij een drempel van 50 mg/kg/dag (zie rubriek 4.8).

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk.

Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld (zie rubriek 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepines, waaronder alprazolam, veroorzaken een additief onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel (CZS) indien samen gebruikt met andere psychotropen, anticonvulsiva, antihistaminica, alcohol en andere middelen die werkzaam zijn op het CZS.

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen. Alprazolam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met onderdrukkers van het CZS. Gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica kan het centraal dempende effect versterken. Narcotische analgetica kunnen de euforie versterken, waardoor de psychische afhankelijkheid toeneemt.

Opioïden:

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Xanax met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden als gevolg van het additieve onderdrukkende effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Beïnvloeding van de pro-trombinetijden en de warfarineplasma'spiegels kon niet worden vastgesteld.

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

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

CYP3A4-inhibitoren

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

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

CYP3A4-inductoren

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

Interacties met protease inhibitoren van het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Op korte termijn resulteerden lage doses ritonavir in een sterk verstoorde klaring van alprazolam, een verlengde eliminatiehalfwaardetijd en versterkte klinische effecten. Na verlengde blootstelling aan ritonavir neutraliseerde CYP3A4-inductie echter deze remming. Deze interactie vereist een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met alprazolam.

Een gemiddelde verhoging van respectievelijk 31 % en 20 % van de steady-state plasmaspiegels van imipramine en desipramine werd gemeld bij gelijktijdige toediening van XANAX 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.

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

Theophylline werkt het effect van benzodiazepines tegen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Benzodiazepines gaan doorheen de foeto-placentaire barrière. De kans op misvormingen bij kinderen van patiënten die benzodiazepines gebruikt hebben tijdens de zwangerschap bestaat. Dit werd niet gekwantificeerd voor alprazolam. Een behandeling met een hoge dosis benzodiazepines tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap heeft een daling van actieve bewegingen en een wisselvallig hartritme van de foetus aan het licht gebracht. Wanneer omwille van medisch belang het product wordt toegediend gedurende de laatste fase van de zwangerschap, of gedurende de bevalling, kunnen

hypothermie, axiale hypotonie en problemen bij het zuigen, wat leidt tot een geringe gewichtstoename, optreden. Bij hoge doses kunnen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie bij de pasgeborene optreden. Deze tekenen zijn omkeerbaar, maar ze kunnen 1 tot 3 weken duren, al naargelang de halfwaardetijd van het product. Kinderen waarvan de moeder gedurende de zwangerschap chronisch benzodiazepines heeft genomen kunnen fysieke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en dan kunnen onthoudingssymptomen zich voordoen in de postnatale ontwikkeling. Deze uiten zich enkele dagen na de geboorte door hyperprikkelbaarheid, agitatie en beven bij de pasgeborene. Het optreden van onthoudingssymptomen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de substantie.

De gegevens over de teratogeniciteit en effecten op de ontwikkeling en het gedrag na de geboorte die met de behandeling met benzodiazepines geassocieerd worden, zijn tegenstrijdig. Een grote hoeveelheid gegevens gebaseerd op cohortstudies duidt erop dat blootstelling aan benzodiazepines in het eerste trimester van de zwangerschap niet gepaard gaat met een groter risico op een ernstige misvorming. Uit bepaalde vroege epidemiologische patiënt-controlestudies is echter gebleken dat een risico op lip- of gehemeltepleet tweemaal zo groot is.

Indien een behandeling met alprazolam gedurende het laatste deel van de zwangerschap nodig is, moeten hoge dosissen vermeden worden en moet de pasgeborene nauwgezet worden gecontroleerd op onthoudingssymptomen en/of een verlaagde zuigreflex ("floppy infant syndrome").

De druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat propyleenglycol. Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen van geval tot geval worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

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.

De druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat propyleenglycol. Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan vrouwen die borstvoeding geven van geval tot geval worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

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

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

Zoals geldt voor andere stoffen die werkzaam zijn op het centraal zenuwstelsel dienen patiënten die met XANAX worden behandeld, te worden gewaarschuwd voor het besturen van motorrijtuigen of het bedienen van gevaarlijke machines, tot blijkt dat ze er wel toe in staat zijn ondanks dat ze het geneesmiddel innemen.

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

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en spierslaptte kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij onvoldoende slaap neemt de kans op verminderde waakzaamheid toe (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

4.8 Bijwerkingen

De meest storende bijwerkingen van XANAX berusten op een uitbreiding van de farmacologische activiteit van alprazolam.

Het al dan niet voorkomen van bepaalde bijwerkingen heeft alles te maken met de individuele gevoeligheid van de patiënt en de toegediende dosis. Mogelijke bijwerkingen worden meestal geobserveerd bij het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk bij verdere toediening van het geneesmiddel of bij verlaging van de dosis.

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, zijn in de volgende tabel per systeem/orgaanklasse en frequentie opgenomen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Tabel van de bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$	Zeer zelden $< 1/10000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Endocriene aandoeningen						Hyperprolactinemie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust				
Psychische stoornissen	Depressie	Verwardheid, desoriëntatie, verminderd libido, angst, insomnia, zenuwachtigheid, verhoogd libido	Manie* (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), hallucinaties*, woede*, rusteloosheid* Amnesie			Hypomanie*, agressie*, vijandigheid*, abnormale gedachten*, psychomotorische hyperactiviteit* geneesmiddelenmisbruik*
Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie, slaperigheid, ataxie, geheugenstoornissen, spraakstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn	Evenwichtsstoornissen, coördinatiestoornissen, aandachtstoornissen, hypersomnia, lethargie, tremor				Stoornissen van het autonoom zenuwstelsel*, dystonie*
Oog-aandoeningen		Troebel zicht				

Stelsel/ orgaan	Ze er vaak ≥ 1/10	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1 000 tot < 1/100	Zel den ≥ 1/1 0 000 tot < 1/1 000	Ze er zel de n < 1/1 00 0	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Maagdarmsstelsel- aandoeningen Lever- en galaandoeningen	Constipatie, droge mond	Misselijkheid				Maagdarmsstelsels toornissen* Hepatitis*, abnormale leverfunctie*, geelzucht* Quincke oedeem*
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Dermatitis*				Fotosensibiliteitsr eactie*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Spierszwakte			
Nier- en urine­wegaandoenin gen			Incontinentie*			Urineretentie*
Voortplantingsstelsel- en borst- aandoeningen		Seksuele disfunctie*	Onregelmatige menstruaties *			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsst oornissen	Vermoeidhei d, prikkelbaarh eid		Onthoudingssyndro om*			Perifeer oedeem*
Onderzoeken		Gewichtsafna me, gewichtstoena me				Verhoging van intra-oculaire druk*

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

De volgende bijwerkingen werden eveneens gemeld:

Lever- en galaandoeningen

Zelden: cholestase.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: agranulocytose.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: respiratoire depressie bij CARA-patiënten.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoelighedsreacties (allergische reacties of anafylaxie).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: sporadische afwijkingen van ovulatie en gynaecomastie.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: anorexie.

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, maagdarmsymptomen, dermatitis, geheugenstoornissen, seksuele disfunctie, cognitieve stoornissen en verwardheid.

ANDERE EFFECTEN TE WIJTEN AAN HET GEBRUIK VAN BENZODIAZEPINES

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

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

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

Vooraf de ernstige symptomen worden meer vastgesteld bij patiënten die een langdurige behandeling ondergingen met hoge dosissen. Deze onthoudingssymptomen werden ook geobserveerd bij snelle afbouw of abrupte stopzetting van de behandeling. Het is dan ook aangewezen bij stopzetting van de behandeling de dosering traag af te bouwen.

Bijwerkingen specifiek voor propyleenglycol:

Er is melding gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose), acuut nierfalen en verstoorde leverfunctie bij een drempel van 50 mg/kg/dag (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, e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering met XANAX uitend zich gewoonlijk door depressieniveaus van het centraal zenuwstelsel gaande van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, mentale verwarring en lethargie. In meer ernstige gevallen kunnen de symptomen bestaan uit ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood. Alhoewel een overdosis benzodiazepine meestal niet levensbedreigend is, moet steeds de mogelijkheid worden overwogen dat onderdrukkers van het CNS zoals alcohol of barbituraten

werden ingenomen en moet met de mogelijke onderliggende pathologie rekening worden gehouden. Zoals bij elk geval van overdosering dient er rekening mee gehouden te worden dat mogelijk andere stoffen tegelijkertijd werden ingenomen. De behandeling moet daaraan worden aangepast en bestaat hoofdzakelijk uit het opwekken van braken (binnen het uur) indien de patiënt bij bewustzijn is of een maagspoeling met bescherming van de luchtwegen indien de patiënt bewusteloos is. Als maaglediging geen verbetering meebrengt, moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. Nadien kan een osmotisch laxerend middel worden toegediend. Een bijzondere aandacht moet gaan naar de ondersteuning van respiratoire en cardiovasculaire functies in intensieve zorgen. Bij coma is de behandeling hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals verstikking tengevolge van ptosis van de tong of aspiratie van maaginhoud moeten worden vermeden. Intraveneuze toediening van vocht is nodig om dehydratatie te voorkomen. Bij combinatie met andere sedativa is het van primordiaal belang de vitale functies te ondersteunen. 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 in de volgende gevallen:

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: derivaten van benzodiazepines, ATC-code: N05BA12.

XANAX bevat een triazolobenzodiazepine. Alle benzodiazepines 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 benzodiazepines berust op een versterking van de neurale inhibitie, gemedieerd door gamma-aminoboterzuur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

XANAX tabletten

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

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte

Na inname van XANAX Retard tabletten of XANAX tabletten is de biologische beschikbaarheid van alprazolam hetzelfde; alprazolam wordt wel trager geabsorbeerd uit de XANAX Retard tabletten. Hierdoor is de maximale plasmaconcentratie ongeveer de helft in vergelijking met eenzelfde dosis XANAX tabletten. De maximale plasmaconcentratie van alprazolam wordt tussen 5 en 11 uur na inname bereikt. Dit is te wijten aan het feit dat de plasmaconcentratie van alprazolam relatief constant blijft gedurende deze periode. De farmacokinetiek is lineair tot een dosis van 10 mg. De halfwaardetijd en de concentratie van de metabolieten zijn voor beide tabletten nagenoeg gelijk wat er op wijst dat beide tabletten dezelfde metabolisme en eliminatie hebben. Na inname van XANAX Retard om de 12 uur of na inname van eenzelfde dosis XANAX tabletten verdeeld over 4 toedieningen per dag, zijn de maximale en minimale concentraties tijdens steady-state hetzelfde.

XANAX druppels

De farmacokinetiek van de druppels is vergelijkbaar met die van de tabletten.

ALPRAZOLAM

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 halfwaardetijd blijkt tot dezelfde orde van grootte te behoren als die van alprazolam.

Het benzophenonderivaat is nagenoeg inactief.

Alprazolam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

In vitro is alprazolam voor 80 % gebonden aan serumproteïnen.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutagenese, carcinogenese, vruchtbaarheid en oculaire effecten

Alprazolam was niet mutageen in de in vitro Ames-test. Alprazolam veroorzaakte geen chromosomale afwijkingen in de in vivo micronucleus test bij ratten tot de hoogste geteste dosis van 100 mg/kg.

Tijdens onderzoeken van biologische testen van twee jaar met alprazolam werd geen spoor van carcinogeen potentieel opgemerkt bij ratten bij doses tot 30 mg/kg (een equivalente dosis van 4,8 mg/kg bij de mens) en bij muizen bij doses tot 10 mg/kg (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), waarden die ongeveer respectievelijk 28 maal en 5 maal de aanbevolen maximale dagelijkse blootstelling van 10 mg (0,17 mg/kg) bij de mens zijn.

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg tabletten

De hulpstoffen zijn: lactose, microkristallijne cellulose, watervrije colloïdale silica, maïszetmeel, magnesiumstearaat en natriumdocusaat (85 %) - natriumbenzoaat (15 %, E211) poeder. De tabletten van 0,5 mg alprazolam bevatten eveneens erytrosine (E127) aluminiumlak als kleurstof. De tabletten van 1 mg bevatten eveneens erytrosine (E127) aluminiumlak en indigokarmijn (E132) aluminiumlak als kleurstoffen.

XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg en 3 mg tabletten met verlengde afgifte

De hulpstoffen zijn: lactose, methylhydroxypropylcellulose, watervrije colloïdale silica en magnesiumstearaat. Daarnaast bevatten de blauwe tabletten van 0,5 mg en 2 mg indigokarmijn (E132) aluminiumlak als kleurstof.

XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

De hulpstoffen zijn: ethanol 96%, propyleenglycol (E1520), natriumsaccharinaat, synthetisch pompelmoesaroma en water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

XANAX 0,25 mg tabletten: 24 maanden.

XANAX 0,5 mg, 1 mg en 2 mg tabletten: 36 maanden.

XANAX druppels voor oraal gebruik, oplossing: 36 maanden. Binnen 90 dagen na opening gebruiken.

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte: 24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

XANAX tabletten, XANAX druppels voor oraal gebruik, oplossing en XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, en 2 mg tabletten met verlengde afgifte: bewaren bij kamertemperatuur (15°-25°C).

XANAX Retard 3 mg tabletten met verlengde afgifte: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

XANAX deelbare tabletten:

- tabletten van 0,25 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 20, 50 en 50 (unit-dose).
- tabletten van 0,5 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 20, 50 en 50 (unit-dose).
- tabletten van 1,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 20, 50 en 50 (unit-dose).
- tabletten van 2,0 mg: flesje met 50.
-

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte:

- tabletten van 0,5 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 30 en 100 (unit-dose).
- tabletten van 1,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 30 en 100 (unit-dose).
- tabletten van 2,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 30 en 100 (unit-dose).
- tabletten van 3,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 20, 30 en 100 (unit-dose).
-

XANAX druppels voor oraal gebruik, oplossing: fles van 20 ml à 0,75 mg/ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Healthcare, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

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

XANAX 0,25 mg tabletten: BE120994

XANAX 0,5 mg tabletten: BE120933

XANAX 1 mg tabletten: BE135046

XANAX 2 mg tabletten: BE147576

XANAX Retard 0,5 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173223

XANAX Retard 1 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173232

XANAX Retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173241

XANAX Retard 3 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173257

XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik: BE187311

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

13/09/1982 (BE120994; BE120933); 18/08/1986 (BE135046); 26/05/1989 (BE147576); 13/02/1996 (BE173223; BE173232; BE173241; BE173257); 14/10/1997 (BE187311).

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

Datum van goedkeuring: 12/2023