

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam Sandoz 0,25 mg tabletten
Alprazolam Sandoz 0,50 mg tabletten
Alprazolam Sandoz 1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,25 mg alprazolam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 92,5 mg lactose (als monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat.

Elke tablet bevat 0,5 mg alprazolam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 92,2 mg lactose (als monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat.

Elke tablet bevat 1 mg alprazolam.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 91,7 mg lactose (als monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

0,25 mg tabletten:

Witte, langwerpige tablet met een breuklijn en «APZM 0.25» gegraveerd.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

0,5 mg tabletten:

Roze, langwerpige tablet met een breuklijn en «APZM 0.5» gegraveerd.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

1 mg tabletten:

Lichtblauwe, langwerpige tablet met een breuklijn en «APZM 1» gegraveerd.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van angst.

Alprazolam slechts gebruiken indien de toestand ernstig is, als de ziekte invaliderend is of indien de toestand bij de patiënt te uitgesproken lijden veroorzaakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De totale duur van de behandeling mag niet langer zijn dan 8-12 weken met inbegrip van de periode voor het afbouwen van de dosering.

In sommige gevallen kan een verlenging van de maximale behandelingsperiode noodzakelijk zijn, maar dit mag dat niet gebeuren zonder herevaluatie van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid verhoogt met de behandelingsduur (zie rubriek 4.4).

Dosering

De optimale dosis van alprazolam moet altijd worden gebaseerd op de ernst van de symptomen en de respons van de patiënt. De laagste dosis waarmee de symptomen onder controle gehouden kunnen worden, moet worden gebruikt. De dosis moet minstens om de 4 weken opnieuw worden geëvalueerd. De gebruikelijke dosis wordt hieronder vermeld; bij de weinige patiënten die hogere doseringen nodig hebben, moet de dosis voorzichtig worden verhoogd om bijwerkingen te vermijden. Als een hogere dosis vereist is, moet de avonddosis worden verhoogd vóór de doses overdag. Patiënten die nog nooit psychotrope geneesmiddelen hebben genomen, zullen gewoonlijk lagere doses nodig hebben dan patiënten die wel al behandeld zijn met kalmeermiddelen, antidepressiva of hypnotische geneesmiddelen of patiënten die chronische alcoholisten zijn. Om ataxie en te sterke sedatie te vermijden, wordt het aanbevolen om de laagste efficiënte dosering te gebruiken.

De behandeling moet altijd geleidelijk worden verlaagd. Tijdens stopzetting van de behandeling met alprazolam moet de dosis traag worden verlaagd conform een goede medische praktijk. Het wordt aangeraden om de dagdosis van alprazolam te verlagen met niet meer dan 0,5 mg om de drie dagen. Bij sommige patiënten moet de dosis nog trager worden verlaagd. (Zie rubriek 4.4).

De klaring van de werkzame stof is verminderd bij oudere patiënten en oudere patiënten zijn gevoeliger voor de werkzame stof.

Volwassenen:

250 microgram (0,25 mg) tot 500 microgram (0,5 mg) driemaal per dag, zo nodig te verhogen tot een totaal van 3 mg per dag.

Bij de meeste patiënten kunnen de symptomen van angst doorgaans doeltreffend worden behandeld met een dosering van 0,5 mg per dag tot 3 mg per dag, verdeeld over meerdere giften. In geen enkel geval mag de maximumdosering van 3 mg per dag worden overschreden.

Als er bijwerkingen optreden, moet de dosering worden verlaagd. Het is raadzaam om de behandeling regelmatig te controleren en het gebruik ervan zo snel mogelijk stop te zetten. Mocht een langere behandeling noodzakelijk zijn, dan kan een intermitterende behandeling worden overwogen om het risico op afhankelijkheid te beperken.

Ouderen of in geval van een afmattende ziekte:

250 microgram (0,25 mg) twee- tot driemaal per dag, geleidelijk te verhogen indien nodig en indien verdragen.

Pediatrische patiënten:

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzodiazepines of voor één van de in rubriek 6.1

vermelde hulpstoffen.

Benzodiazepines zijn ook gecontra-indiceerd bij patiënten met

- myasthenia gravis
- ernstige ademhalingsinsufficiëntie
- slaapapneusyndroom
- ernstige leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van alprazolam 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 met opioïden voorbehouden worden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer een beslissing wordt genomen om alprazolam 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).

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan de efficiëntie van de hypnotische effecten van benzodiazepines verminderen.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines kan leiden tot de ontwikkeling van misbruik en/of lichamelijke en mentale afhankelijkheid van die producten. Het risico op misbruik en afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling. Het is ook hoger bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van geneesmiddelen, illegale stoffen of alcohol. Farmacologische afhankelijkheid kan optreden bij gebruik van therapeutische doseringen en/of bij patiënten zonder geïndividualiseerde risicofactor. Er is een hoger risico op farmacologische afhankelijkheid bij gecombineerd gebruik van verscheidene benzodiazepines ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie.

Er zijn ook gevallen van misbruik gerapporteerd.

Patiënten die alprazolam krijgen, moeten daarom opgevolgd worden (zie rubriek 4.2, 4.8 en 4.9).

Ontwenningssymptomen: zodra er lichamelijke afhankelijkheid is opgetreden, zal een plotselinge stopzetting van de behandeling ontwenningssymptomen veroorzaken. Die kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, geprikkeldheid en insomnia. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, verdoofd gevoel en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijk contact, hallucinaties of epilepsieaanvallen. (Zie rubriek 4.2).

Tijdens stopzetting van de behandeling met alprazolam moet de dosis traag worden verlaagd conform een goede medische praktijk. Het wordt aanbevolen om de dagdosis van alprazolam met niet meer dan 0,5 mg om de drie dagen te verlagen. Bij sommige patiënten moet de dosis nog trager worden verlaagd.

Reboundinsomnia en angst

Bij stopzetting van de behandeling kan een voorbijgaand syndroom optreden waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling met een benzodiazepine, weer in sterkere mate de kop opsteken. Dat kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingsveranderingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien het risico op ontwenningssverschijnselen/reboundfenomenen groter is na

een plotselinge stopzetting van de behandeling, wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen met niet meer dan 0,5 mg om de drie dagen. Bij sommige patiënten moet de dosering nog trager worden verlaagd. (Zie rubriek 4.2).

Behandelingsduur

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2), maar mag niet langer zijn dan twaalf weken met inbegrip van de periode waarin de dosering wordt afgebouwd. Een langere behandeling dan dat mag niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de situatie.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het starten van de behandeling te vertellen dat de behandeling van beperkte duur zal zijn, en hem precies uit te leggen hoe de dosis geleidelijk zal worden verlaagd. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van reboundfenomenen; hij zal zich dan minder angstig voelen, mochten dergelijke symptomen optreden terwijl het geneesmiddel wordt stopgezet. Er zijn aanwijzingen dat er bij gebruik van benzodiazepines met een korte werkingsduur ontwenningsverschijnselen kunnen optreden nog tijdens het toedieningsinterval, vooral als de dosis hoog is. Bij gebruik van benzodiazepines met een lange werkingsduur is het belangrijk te waarschuwen voor overschakeling op een benzodiazepine met een korte werkingsduur, omdat er dan ontwenningsymptomen zouden kunnen optreden.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie veroorzaken. Dat doet zich meestal voor enkele uren na inname van het product (zie rubriek 4.8). Om het risico te verminderen, moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze een ononderbroken slaap van 7-8 uur hebben.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere bijwerkingen op het gedrag kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepines. Als dat het geval is, moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet. Dergelijke reacties treden gemakkelijker op bij kinderen en ouderen.

Specifieke patiëntengroepen

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

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

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). Een lagere dosering wordt ook aanbevolen bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie gezien het risico op ademhalingsdepressie.

Er zijn episoden van hypomanie en manie gerapporteerd bij gebruik van alprazolam bij patiënten met een depressie.

Benzodiazepinen zijn niet efficiënt als basisbehandeling van een ernstige depressie en mogen niet alleen gebruikt worden in de behandeling van angst bij een ernstige depressie omwille van het risico op zelfmoord bij deze patiënten. De toediening van alprazolam aan patiënten met een ernstige depressie of aan suïcidale patiënten, maakt gepaste voorzorgsmaatregelen en het voorschrijven van een adequate dosering noodzakelijk.

Bij patiënten die lijden aan chronische ademhalingsinsufficiëntie, valt het aan te bevelen hen een lagere dosis te geven omwille van het risico op onderdrukking van de ademhaling.

Omwille van het risico op ongewenste anticholinergische effecten moet men de grootst mogelijke voorzichtigheid in acht nemen wanneer men patiënten, die acuut gesloten kamerhoek glaucoom hebben of die hiervoor kunnen voorbestemd zijn, behandelt met benzodiazepinen.

Alprazolam Sandoz bevat lactose, natrium en natriumbenzoaat.

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet; dit is in essentie 'natriumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat 0,12 mg natriumbenzoaat in elke tablet. Natriumbenzoaat kan de kans op geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeboren baby's (tot 4 weken oud) verhogen.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepines hebben een additief effect bij gelijktijdige toediening met alcohol of andere stoffen die het CZS onderdrukken. Concomiterend gebruik met alcohol wordt niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van alprazolam bij combinatie met stoffen die het CZS onderdrukken.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die de ademhalingsfunctie onderdrukken, zoals opiaten (pijnstillers, antitussiva, substitutietherapie), vooral bij oudere mensen.

Opioiden

Het gelijktijdige gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen zoals alprazolam 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).

In geval van narcotische pijnstillers kan een toename van de euforie ook leiden tot een toename van de psychische afhankelijkheid.

Een toename van het onderdrukkende effect op het CZS kan optreden bij concomiterend gebruik met antipsychotica (neuroleptica), slaapmiddelen, anxiolytica/sedativa, sommige antidepressiva, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica.

Digoxine

Men heeft een toename in de plasmaspiegels van digoxine opgemerkt bij gelijktijdige toediening van 1 mg alprazolam per dag en dit bij bejaarde patiënten. Daarom moeten patiënten die tegelijkertijd alprazolam en digoxine krijgen nauwkeurig opgevolgd worden om de tekens en symptomen van digoxine toxiciteit op te sporen.

Carbamazepine en sint-janskruid

Door farmacokinetische interacties zou het effect van alprazolam minder kunnen zijn bij patiënten die worden behandeld met carbamazepine of sint-janskruid (cytochroom P-450 3A4-induceerder). De plasmaconcentraties van alprazolam zijn in de eliminatiefase afhankelijk van bepaalde leverenzymen (in het bijzonder cytochroom P-450 3A4) voor het metaboliseren en ze worden dus verlaagd door geneesmiddelen die deze enzymen induceren. Wanneer de behandeling met sint-janskruid plots wordt gestopt, kunnen symptomen van overdosering van alprazolam ontstaan.

Spierontspanners

Men heeft alle reden om zicht te verwachten aan een toename van het spierontspannend effect

wanneer men alprazolam toedient tijdens een behandeling met een spierontspanner en dit vooral in het begin van de behandeling met alprazolam.

Imipramine en desipramine

Men heeft gemerkt dat de gelijktijdige toediening van alprazolam (aan een dosering tot 4 mg/dag) en imipramine en desipramine, leidde tot een stijging in de steady state plasmaconcentraties van deze stoffen van respectievelijk 31% en 20%. Met onze huidige kennis kunnen we nog niet bevestigen of deze variaties een klinisch belang hebben.

Warfarine

Er kon geen enkel effect op de protrombinetijd en op de plasmaspiegels van warfarine worden aangetoond.

Er is geen interactie vastgesteld met propranolol en disulfiram. Geneesmiddelen die CYP3A4 kunnen induceren (zoals rifampicine en fenytoïne), kunnen het effect van alprazolam verminderen. Er kunnen farmacokinetische interacties optreden als alprazolam wordt toegediend met geneesmiddelen die interfereren met het metabolisme van alprazolam.

CYP3A4-remmers

Verbindingen die bepaalde leverenzymen remmen (vooral cytochroom P450 3A4), kunnen de concentratie van alprazolam en zijn activiteit verhogen. Gegevens van klinische studies met alprazolam, in-vitrostudies met alprazolam en klinische studies met geneesmiddelen die op dezelfde manier worden gemetaboliseerd als alprazolam, wijzen op een wisselende mate van interactie en mogelijk interactie tussen alprazolam en een aantal geneesmiddelen. Op grond van de mate van interactie en het type gegevens waarover we beschikken, kunnen de volgende aanbevelingen worden geformuleerd:

- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van alprazolam en sterke CYP3A4-remmers zoals azolantimycotica (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), proteaseremmers en bepaalde macroliden (erytromycine, claritromycine, telitromycine) en er moet worden overwogen om de dosering sterk te verlagen.
- Gelijktijdige toediening van nefazodon of fluvoxamine verhoogt de AUC van alprazolam met ongeveer factor 2. Voorzichtigheid is geboden als alprazolam wordt toegediend samen met nefazodon, fluvoxamine en cimetidine en dan moet worden overwogen om de dosering te verlagen.
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van alprazolam en fluoxetine, propoxyfeen, orale anticonceptiva, sertraline, diltiazem of macrolideantibiotica zoals erytromycine, claritromycine en troleandomycine.

CYP3A4-inductoren

Aangezien alprazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen inductoren van dat enzym het metabolisme van alprazolam verhogen. Interacties tussen hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en hangen af van de duur van behandeling. Toediening van lage doseringen van ritonavir gedurende korte tijd resulteerde in een sterke vermindering van de klaring, verlengde de eliminatiehalfwaardetijd en verhoogde de klinische effecten van alprazolam. Bij langdurige toediening van ritonavir heft inductie van CYP3A4 de remming echter op. Gezien die interactie moet de dosering van alprazolam worden aangepast of moet de behandeling worden stopgezet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens van cohortonderzoeken wijst erop dat blootstelling aan benzodiazepines tijdens het eerste trimester het risico op ernstige misvormingen niet verhoogt. In enkele vroege epidemiologische casus-controlestudies werd echter een hoger risico op hazenlip en gespleten verhemelte waargenomen. De gegevens wijzen erop dat het risico op hazenlip en gespleten

verhemelte bij de zuigeling na blootstelling van de moeder aan benzodiazepines lager is dan 2/1.000 tegen een verwachte frequentie van dergelijke defecten van ongeveer 1/1.000 in de algemene bevolking.

Een behandeling met benzodiazepines in hoge dosering tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap resulteerde in een vermindering van de foetale actieve bewegingen en een variabiliteit van het foetale hartritme.

Als alprazolam om medische redenen moet worden toegediend op het einde van de zwangerschap, kan een slappebabysyndroom worden waargenomen met axiale hypotonie en zuigstoornissen leidende tot een slechte gewichtstoename, zelfs bij gebruik van lage doseringen. Die tekenen zijn reversibel, maar kunnen 1 tot 3 weken duren, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. Bij gebruik van hoge doseringen kan de pasgeborene ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie vertonen. Ook kunnen neonatale ontwenningsymptomen met verhoogde prikkelbaarheid, agitatie en tremor worden waargenomen enkele dagen na de geboorte, ook als er geen slappebabysyndroom wordt geobserveerd. Het optreden van ontwenningsymptomen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de substantie.

Gezien die gegevens kan het gebruik van alprazolam tijdens de zwangerschap worden overwogen als de therapeutische indicaties en de dosering strikt worden nageleefd.

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

Borstvoeding

Alprazolam wordt in lage hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Alprazolam wordt evenwel niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van alprazolam op de vruchtbaarheid.

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

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Als de duur van de slaap onvoldoende is, zou de waarschijnlijkheid van verminderde alertheid kunnen toenemen (zie rubriek 4.5).

Die effecten worden gepotentieerd door alcohol (zie rubriek 4.5).

De patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het rijden met voertuigen of aanvatten van andere gevaarlijke activiteiten terwijl ze alprazolam innemen.

4.8 Bijwerkingen

Als er bijwerkingen optreden, worden die doorgaans waargenomen in het begin van de behandeling en gewoonlijk verdwijnen ze bij voortzetting van de behandeling of verlaging van de dosis.

De volgende bijwerkingen werden 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).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Hyperprolactinemie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
	Vaak	Verwardheid, desoriëntatie, verminderd libido, angst, insomnia, zenuwachtigheid, verhoogd libido*
	Soms	Manie* (zie rubriek 4.4), hallucinatie*, woede*, agitatie*, afhankelijkheid
	Niet bekend	Hypomanie*, agressie*, vijandigheid*, abnormale gedachten*, psychomotorische hyperactiviteit*, geneesmiddelenmisbruik
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Sedatie, slaperigheid, ataxie, geheugenstoornissen, dysartrie, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Evenwichtsstoornis, coördinatiestoornissen, aandachtsstoornissen, hypersomnie, lethargie, tremor
	Soms	Amnesie
	Niet bekend	Onevenwichtigheid van het autonome zenuwstelsel *, dystonie*
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zicht
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Constipatie, droge mond
	Vaak	Misselijkheid
	Soms	Braken
	Niet bekend	Maagdarmsstelselaandoening*
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis*, abnormale leverfunctie*, geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Dermatitis*
	Niet bekend	Angio-oedeem*, fotosensitiviteitsreactie*
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Musculoskeletale zwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Incontinentie*
	Niet bekend	Urineretentie*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Seksuele disfunctie *
	Soms	Onregelmatige menstruatie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, prikkelbaarheid
	Soms	Ontwenningssverschijnselen
	Niet bekend	Perifeer oedeem*

Onderzoeken	Vaak	Gewichtstoename, gewichtsverlies
	Niet bekend	Verhoogde intraoculaire druk*

*BW geïdentificeerd postmarketing

Ontwenningssymptomen zijn opgetreden na een snelle verlaging of abrupte stopzetting van benzodiazepines waaronder alprazolam. Die kunnen gaan van lichte dysforie en insomnia tot een ernstig syndroom, dat kan bestaan uit buik- en spierkrampen, braken, zweten, tremor en convulsies. Bovendien zijn epilepsieaanvallen opgetreden na een snelle verlaging of abrupte stopzetting van de behandeling met alprazolam.

Bijwerkingen zoals sufheid, sedatie, verminderde aandacht, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, dubbelzien, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en wazig zicht kunnen optreden, vooral bij aanvang van de behandeling. Deze symptomen verminderen gewoonlijk bij herhaalde toediening.

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden met therapeutische dosis, het risico stijgt met hogere dosis. De effecten op het geheugen kunnen gepaard gaan met een ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie

Een voorafbestaande depressie kan aan het licht komen tijdens gebruik van benzodiazepines.

Psychiatrische en “paradoxe” reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen. Dergelijke paradoxale reacties treden gemakkelijker op bij kinderen en ouderen. In het geval van paradoxale reacties moet de behandeling worden stopgezet.

Afhankelijkheid

Het gebruik van dit geneesmiddel (zelfs bij therapeutische doses) kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke afhankelijkheid. Het stopzetten van de behandeling kan bijgevolg leiden tot ontwenningssymptomen en reboundfenomenen (zie ook rubriek 4.4). Er kunnen ook gevallen van psychologische afhankelijkheid optreden. Er zijn ook gevallen van misbruik gerapporteerd.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Zoals met andere benzodiazepines zou een overdosering niet levensbedreigend mogen zijn tenzij in combinatie met andere stoffen die het CZS onderdrukken (waaronder alcohol). Bij de behandeling van een overdosering met een geneesmiddel moet voor ogen worden gehouden dat de patiënt misschien meerdere geneesmiddelen heeft ingenomen. De behandeling moet overeenkomstig worden aangepast.

Symptomen

Een overdosering neemt gewoonlijk de vorm aan van een onderdrukking van de activiteit van het centrale zenuwstelsel, gaande van sufheid tot coma. In lichte gevallen van overdosering kunnen de symptomen bestaan uit sufheid, verwardheid en lethargie. In ernstigere gevallen kunnen ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, in zeldzame gevallen coma en in zeer zeldzame gevallen de dood optreden.

Behandeling

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

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

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

Voor patiënten in coma is de behandeling grotendeels symptomatisch. Er moeten maatregelen genomen worden om mogelijke complicaties te vermijden, zoals asfyxie doordat patiënten hun tong inslikken of door aspiratie van de maaginhoud. De intraveneuze toediening van vloeistoffen kan nuttig zijn om uitdroging te voorkomen.

Vooraf in combinatie met andere sederende middelen is het belangrijk om de vitale functies te ondersteunen, in het bijzonder de ademhaling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica; derivaten van benzodiazepines
ATC-code : N05BA12

Werkingsmechanisme

Alprazolam is een efficiënte anxiolytische werkzame stof. Net als andere benzodiazepinen heeft alprazolam naast de anxiolytische eigenschappen, ook sedatieve, slaapverwekkende, spierontspannende en anticonvulsieve eigenschappen.

Net zoals andere benzodiazepines heeft alprazolam een hoge affiniteit voor de benzodiazepinebindingsplaats in de hersenen. Het faciliteert de remmende werking van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur, dat zowel de pre- als de postsynaptische remming in het centrale zenuwstelsel (CZS) medieert.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Alprazolam wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. Na orale toediening is de biodisponibiliteit van het product 80% of meer. De maximale plasmawaarden worden 1 tot 2 uren na orale toediening bereikt.

Distributie

Na toediening van een éénmalige dosis, zijn de plasmaspiegels rechtstreeks evenredig met de toegediende dosis. Voor een dosis tussen 0,5 mg en 3 mg liggen de maximale gemeten plasmaspiegels tussen 8 en 37 ng/ml. Bij herhaalde toediening van 1,5 mg tot 10 mg/dag varieert de gemiddelde bloedspiegel in de evenwichtstoestand van 18,3 tot 100 ng/ml.

In vitro, is alprazolam voor 80% aan serumeiwitten gebonden.

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten van alprazolam aanwezig in de urine zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een derivaat van benzofenone. De belangrijkste plasmametabolieten zijn alfa-hydroxy-alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam.

Het derivaat van benzofenone is praktisch niet actief. 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 liggen laag. Hun halfleven lijkt in de zelfde grootteorde te liggen als dat van alprazolam. Deze metabolieten leveren dus slechts een heel kleine bijdrage aan de biologische werking van alprazolam.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd is 12-15 uur. Herhaalde dosis kan leiden tot accumulatie en dat moet voor ogen worden gehouden bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Alprazolam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Als ratten gedurende 2 jaar werden behandeld met alprazolam per os, werd een neiging tot dosisgebonden toename van het aantal gevallen van cataract (wifjes) en vascularisatie van de cornea (mannetjes) waargenomen. Die letsels verschenen pas na 11 maanden behandeling.

Bij onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit ging toediening van alprazolam in zeer hoge doseringen aan ratten en konijnen gepaard met een tragere ontwikkeling en een hogere incidentie van foetale dood en skeletmisvormingen. In vruchtbaarheidsonderzoeken resulteerde toediening van hoge doseringen aan mannetjesratten voor het paren in een daling van het percentage moederdieren dat werd bevrucht.

Tijdens een toxiciteitsstudie met herhaalde dosering (12 maanden) waarbij hoge doses per os werden toegediend, merkte men bij honden convulsies op. Sommige van deze convulsies hadden het overlijden van het dier tot gevolg. Het is niet bewezen dat deze resultaten ook van toepassing zijn op de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdocusaat
Natriumbenzoaat
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïszetmeel)
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Anhydrisch colloïdaal silica
Erythrosine aluminiumlak (E 127) (enkel voor 0,5 mg)
Indigokarmijn aluminiumlak (E 132) (enkel voor 1 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

De blister bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC blisterverpakkingen die in een kartonnen mapje zitten.

Verpakkingsgrootten:

20, 30, 40, 50, 60 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Alprazolam Sandoz 0,25 mg tabletten:	BE242803
Alprazolam Sandoz 0,5 mg tabletten:	BE242812
Alprazolam Sandoz 1 mg tabletten:	BE242821

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning:	23 december 2002
Datum van verlenging van de vergunning:	19 december 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2020