

A A G A D E D C KENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletten

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletten

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,25 mg alprazolam.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 0,5 mg alprazolam.

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletten

Elke tablet bevat 1 mg alprazolam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletten

Elke tablet bevat 92,5 mg lactose (onder de vorm van monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat (E211).

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 92,2 mg lactose (onder de vorm van monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat (E211).

Alprazolam Grindeks 1 mg tabletten

Elke tablet bevat 91,7 mg lactose (onder de vorm van monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat (E211).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tablet

Witte of bijna witte, ovale (10 mm x 5 mm) tablet met een breukstreep aan de ene zijde en gegraveerd met "0.25" aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg tablet

Lichtroze tot roze ovale (10 mm x 5 mm) tablet met een breukstreep aan de ene zijde en gegraveerd met "0.5" aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Alprazolam Grindeks 1 mg tablet

Lichtblauwe tot blauwe ovale (10 mm x 5 mm) tablet met een breukstreep aan de ene zijde en gegraveerd met "1" aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alprazolam Grindeks is geïndiceerd voor kortdurende symptomatische behandeling van angst bij volwassenen. Alprazolam Grindeks dient slechts gebruikt te worden als de aandoening ernstig of invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de aandoening extreem lijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis en duur van het gebruik moeten worden aangepast aan de individuele respons, indicatie en ernst van de aandoening.

Initiële behandeling

Aan het begin van de behandeling is de dosis driemaal daags 0,25 tot 0,5 mg alprazolam.

Onderhoudsbehandeling

Indien nodig kan de totale dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 3 mg tot 4 mg alprazolam, verdeeld in individuele doses gedurende de dag.

Duur van de behandeling

Alprazolam Grindeks moet worden gebruikt in de laagst mogelijke effectieve dosis, gedurende de kortst mogelijke tijd en gedurende maximaal 2-4 weken, inclusief de tijd waarin het wordt afgebouwd. 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 duur van de behandeling (zie rubriek 4.4.).

Stopzetting

De stopzetting van alprazolam dient geleidelijk plaats te vinden en de dosering mag niet meer dan 0,5 mg per 3 dagen worden verlaagd, om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Voor sommige patiënten kan het nodig zijn de dosering nog langzamer af te bouwen.

Speciale patiëntengroepen

Oudere en gevoelige patiënten of verzwakte patiënten

Oudere en gevoelige patiënten of verzwakte patiënten dienen een lagere dosering te krijgen. De aanbevolen dosis is 0,25 mg twee tot drie keer per dag, wat geleidelijk kan worden verhoogd, indien nodig en indien het goed wordt verdragen.

Patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een nierfunctiestoornis en een lichte tot matige leverfunctiestoornis, en indien nodig moet de dosering worden verlaagd. Alprazolam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Respiratoire insufficiëntie

Een lagere dosis is ook aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, vanwege de kans op respiratoire depressie.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Alprazolam Grindeks is voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- myasthenia gravis,
- ernstige respiratoire insufficiëntie,

- slaapapneu-syndroom,
- ernstige leverfunctiestoornis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NB

Niet voor alle vormen van spanning, agitatie en angst is een medische behandeling nodig. Het zijn vaak tekenen van psychische of mentale aandoeningen, die door andere maatregelen of door behandeling van de onderliggende aandoening kunnen worden aangepakt.

Risico's van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van alprazolam en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepinen of gerelateerde geneesmiddelen zoals alprazolam met opioïden alleen worden voorbehouden aan patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn.

Wanneer is besloten om Alprazolam Grindeks gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt, en dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen de patiënten en (indien van toepassing) hun verzorgers over deze symptomen te informeren (zie rubriek 4.5).

Afhankelijkheid/Misbruik

Het gebruik van benzodiazepinen kan tot psychische en lichamelijke afhankelijkheid leiden. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en duur van de behandeling. Dit risico is met name groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Dit geldt ook voor het therapeutische doseringsbereik en ongeacht of er sprake is van een risicofactor.

Het risico van afhankelijkheid is verhoogd door gecombineerd gebruik van verschillende benzodiazepinen, ongeacht of deze benzodiazepinen een anxiolytisch of hypnotisch effect hebben. Geneesmiddelmisbruik is een bekend risico bij alprazolam en andere benzodiazepinen. Patiënten die alprazolam krijgen moeten dienovereenkomstig worden gevolgd. Misbruik is mogelijk met alprazolam. Er zijn meldingen geweest van fataliteiten door overdosering, waarbij alprazolam tegelijk werd gebruikt met andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, zoals opioïden, andere benzodiazepinen en alcohol. Met deze risico's moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven of uitreiken. De kleinste geschikte hoeveelheid moet worden gekozen om het risico zo veel mogelijk te beperken (zie rubriek 4.2, 4.8 en 4.9).

Ontwenningverschijnselen

Als er afhankelijkheid is ontstaan, zal plotselinge stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, innerlijke rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen ook de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, gevoelloosheid en paresthesie van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Reboundfenomenen

Als een kortstondige behandeling plotseling wordt stopgezet, kunnen tijdelijk reboundfenomenen optreden, waarbij de symptomen die aanleiding tot de behandeling met benzodiazepinen waren, mogelijk in verergerde vorm terugkeren. Dit kan gepaard gaan met andere reacties, inclusief stemmingsveranderingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Reboundfenomenen kunnen ook bestaan uit gevaarlijke lichamelijke en psychische reacties, zoals convulsies en symptomatische psychose (bijv. onthoudingsdelier).

Aangezien de kans op ontwenning- of reboundverschijnselen groter is na plotselinge stopzetting van de behandeling, wordt het aanbevolen de dosering geleidelijk te verlagen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn en niet langer dan 2-4 weken (zie rubriek 4.2).

De behandelingsduur mag niet worden verlengd zonder de situatie opnieuw te beoordelen.

Het is belangrijk om de patiënt bij aanvang van de behandeling erop te wijzen dat deze van gelimiteerde duur zal zijn en om goed uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd. Er zijn aanwijzingen dat er ontwenningverschijnselen kunnen optreden binnen het dosisinterval bij gebruik van kortwerkende benzodiazepinen, met name bij hoge doses. Wanneer langwerkende benzodiazepinen worden gebruikt, is het belangrijk om de patiënt erop te wijzen dat hij/zij niet op een kortwerkende benzodiazepine moet overstappen, aangezien er dan ontwenningverschijnselen kunnen optreden.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken, die gewoonlijk enkele uren na inname van het middel optreedt. Dit betekent dat patiënten na gebruik van hun geneesmiddel dingen kunnen doen die ze zich daarna niet kunnen herinneren.

Dit risico neemt toe met het dosisniveau en kan worden verlaagd door voldoende ononderbroken slaap (7 tot 8 uur).

Psychische en “paradoxe” reacties

Vooraf bij ouderen en kinderen kunnen bij gebruik van benzodiazepinen psychische en “paradoxe” reacties optreden, zoals rusteloosheid, excitabiliteit, prikkelbaarheid, agressie, waanideeën, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen. In dergelijke gevallen moet behandeling met dit geneesmiddel worden gestaakt.

Tolerantie

Na herhaalde orale toediening van benzodiazepinen gedurende enkele weken kan er verlies van werkzaamheid (tolerantie) optreden.

Depressie en suïcidale ideatie

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

Er zijn episoden van hypomanie en manie gemeld in verband met het gebruik van alprazolam bij patiënten met depressie.

Psychoses

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychoses.

Speciale patiëntengroepen

Oudere en verzwakte patiënten

Benzodiazepinen en aanverwante producten dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij ouderen, vanwege het risico van sedatie en/of musculoskeletale zwakte die valpartijen kunnen bevorderen, vaak met ernstige gevolgen bij deze patiëntengroep. Aanbevolen wordt om het algemene principe van de laagste effectieve dosering te hanteren, in het bijzonder bij oudere en/of verzwakte patiënten om de ontwikkeling van ataxie of oversedatie te voorkomen.

Nier- of leverfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een nierfunctiestoornis of een lichte of matige leverfunctiestoornis, en indien nodig moet de dosering worden verlaagd. Patiënten met een ernstige

leverfunctiestoornis moeten niet met benzodiazepinen worden behandeld, aangezien dit de kans op encefalopathie vergroot.

Respiratoire insufficiëntie

Een lagere dosis is ook aanbevolen voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, vanwege de kans op respiratoire depressie.

Voorgeschiedenis van alcohol- en drugsgebruik

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik mogen benzodiazepinen alleen met extreme voorzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Natriumbenzoaat

Dit geneesmiddel bevat 0,12 mg natriumbenzoaat in elke tablet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Alcohol

Benzodiazepinen hebben een sterker effect bij gelijktijdig gebruik van alcohol. Daarom wordt gelijktijdig gebruik met alcohol afgeraden. In combinatie met alcohol wordt het kalmerende effect van alprazolam versterkt.

Psychotrope geneesmiddelen

Alprazolam moet met voorzichtigheid worden gebruikt als het wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken. Er kan versterking van de onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel optreden, en benzodiazepinen hebben een additief effect bij gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken of psychotrope geneesmiddelen zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica (bijv. opioïden), anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica.

Wanneer alprazolam in combinatie met narcotische analgetica wordt gebruikt, kan versterkte euforie optreden, wat kan leiden tot een grotere psychische afhankelijkheid.

Clozapine

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

Opioïden

Gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepinen of aanverwante geneesmiddelen zoals alprazolam verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dienen te worden beperkt (zie rubriek 4.4.).

Extra voorzichtigheid is geboden met geneesmiddelen die de respiratoire functie onderdrukken, zoals opioïden (analgetica, antitussiva en substitutiebehandeling). Dit is vooral van belang bij ouderen.

Farmacokinetische interacties

CYP3A4-remmers

Er kunnen farmacokinetische interacties optreden wanneer alprazolam wordt toegediend samen met geneesmiddelen die het leverenzym CYP3A4 remmen door stijging van de plasmaconcentratie van alprazolam.

Daarom moet alprazolam met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die deze geneesmiddelen gebruiken, en een verlaging van de dosis kan nodig zijn wanneer dergelijke geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt.

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

Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers zoals itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, HIV-proteaseremmers wordt niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik van alprazolam en een krachtige CYP3A4-remmer noodzakelijk wordt geacht, dient de dosering van alprazolam te worden verlaagd naar de helft of een derde.

Behandeling met fluvoxamine verlengt de halfwaardetijd van alprazolam van 20 tot 34 uur en verdubbelt de alprazolamconcentratie in plasma. Bij gecombineerd gebruik wordt de helft van de dosering alprazolam aanbevolen.

Fluoxetine heeft een matig remmend effect op het metabolisme van alprazolam, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties. Bij gelijktijdig gebruik zijn de psychomotorische effecten van alprazolam sterker. Er kan een aanpassing van de dosis nodig zijn.

Erytromycine remt het metabolisme van alprazolam. De alprazolamconcentratie in plasma stijgt met ongeveer 50%. Door deze combinatie kan een aanpassing van de dosis nodig zijn.

Andere CYP3A4-remmers die de plasmaconcentratie van alprazolam naar verwachting verhogen, zijn claritromycine, telitromycine, diltiazem and fluconazol. Er kan een verlaging van de dosering nodig zijn.

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

CYP3A4-inductoren

Omdat alprazolam wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, kunnen inductoren van dit enzym het metabolisme van alprazolam versterken.

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

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met alprazolam en theofylline krijgen een significant lagere concentratie alprazolam in het plasma dan patiënten die alleen met alprazolam worden behandeld, mogelijk als gevolg van geïnduceerd metabolisme. De klinische significantie van deze interactie is nog niet volledig vastgesteld.

Carbamazepine lijkt het metabolisme van alprazolam te induceren, met als gevolg een verlaagd effect. De klinische significantie van deze interactie is nog niet volledig vastgesteld. Soortgelijke effecten zijn te verwachten bij gelijktijdige toediening van rifampicine of sint-janskruid.

Het effect van alprazolam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Stijging van het plasmaniveau van digoxine is gemeld bij gelijktijdig gebruik van 1 mg alprazolam per dag, in het bijzonder bij ouderen (>65 jaar). Daarom dienen patiënten die gelijktijdig alprazolam en digoxine gebruiken, nauwlettend gevolgd te worden op tekenen en symptomen van digoxinevergiftiging.

De patiënt moet worden voorbereid op een toename van het spierverslappende effect (risico op vallen) wanneer alprazolam tijdens de behandeling met een spierverslappend middel wordt gebruikt, in het bijzonder aan het begin van de behandeling.

De plasmaconcentratie van imipramine en zijn metaboliet desmethylimipramine kan stijgen met 30% bij gelijktijdige toediening met alprazolam, vanwege geremd metabolisme.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van alprazolam

De volgende combinaties moeten worden vermeden:

Dextropropoxyfeen kan het metabolisme van alprazolam remmen en de klaring van alprazolam verminderen, met als gevolg een hogere plasmaconcentratie van alprazolam en daardoor een sterker effect van alprazolam. Gelijktijdige behandeling met dextropropoxyfeen moet worden vermeden.

Nefazodon remt de door CYP3A4 gemedieerde oxidatie van alprazolam, met als gevolg een verdubbeling van de plasmaconcentratie van alprazolam en risico op intensievere CZS-effecten. Bij gecombineerd gebruik wordt daarom aanbevolen om de dosering van alprazolam te verlagen tot de helft van de dosis.

Interacties om rekening mee te houden wanneer de dosering moet worden aangepast:

Anticonceptiva: anticonceptiepillen kunnen het metabolisme van benzodiazepinen, met inbegrip van de oxidatie van alprazolam, remmen, wat kan leiden tot hogere plasmaconcentraties en een sterker effect van alprazolam.

Omeprazol: kan het metabolisme van alprazolam remmen, wat kan leiden tot hogere plasmaconcentraties en een sterker effect van alprazolam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen beoordeling mogelijk met betrekking tot het risico op afwijkingen en de effecten op de ontwikkeling in de vroege kindertijd en het gedrag bij de mens, vanwege het geringe aantal gevallen tot nu toe en onvoldoende documentatie.

Een grote hoeveelheid gegevens gebaseerd op cohortstudies geven aan dat gebruik van benzodiazepinen in de vroege zwangerschap (1e trimester) niet geassocieerd is met een verhoogd risico op ernstige afwijkingen. In enkele epidemiologische case-control studies is echter een verhoogd risico op schisis aangetoond.

De gegevens duiden erop dat, wanneer de moeder is behandeld met benzodiazepinen, het risico op schisis voor het kind minder is dan 2 op de 1.000, terwijl dit getal bij de algemene bevolking ongeveer 1 op de 1.000 is.

Behandeling met hoge doses benzodiazepinen tijdens het 2e en/of 3e trimester leidt tot een afname van de foetale bewegingen en fluctuaties in het foetale hartritme.

Na overdosering en intoxicatie van benzodiazepine zijn gevallen gemeld van misvormingen en mentale retardatie bij kinderen die voor de geboorte hieraan werden blootgesteld.

Als alprazolam om dwingende medische redenen tijdens de late zwangerschap of tijdens de bevalling wordt toegediend, zijn er - ook als het om kleine doses gaat - effecten op de pasgeboren baby te verwachten, zoals axiale hypotonie, verminderde spiertonus en een zwakke zuigreflex met als gevolg minder gewichtstoename (floppy-infant syndrome). Deze effecten zijn reversibel en kunnen 1 tot 3 weken duren overeenkomstig de eliminatiehalfwaardetijd.

Bij hoge doses kunnen respiratoire insufficiëntie of respiratoir arrest en hypothermie optreden bij pasgeboren baby's. Bovendien kunnen een paar dagen na de geboorte ontweningsverschijnselen zoals hyperexcitabiliteit, rusteloosheid en tremor worden waargenomen, ook als er geen floppy-infant syndrome wordt waargenomen. Het optreden van postnatale ontweningsverschijnselen hangt af van de halfwaardetijd van de stof.

Alprazolam mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de klinische toestand van de vrouw behandeling met alprazolam vereist. Als alprazolam tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt tijdens de behandeling met alprazolam zwanger wordt, moet duidelijk gewezen worden op de mogelijke schade voor de foetus. Als behandeling met Alprazolam Grindeks noodzakelijk is tijdens het laatste deel van de zwangerschap of tijdens de bevalling, moeten hoge doses worden vermeden en moet de pasgeborene worden gecontroleerd op mogelijke ontweningsverschijnselen en/of floppy-infant syndrome.

Borstvoeding

Alprazolam wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk waar het zich ophoopt. Daarom moet Alprazolam Grindeks niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Indien herhaalde of hoge doseringen van Alprazolam Grindeks geïndiceerd zijn tijdens de periode van borstvoeding, is het noodzakelijk om de borstvoeding af te bouwen.

Pasgeboren baby's metaboliseren benzodiazepinen veel trager dan volwassenen.

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

Alprazolam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sedatie, amnesie, verminderd concentratievermogen en verminderde spierfunctie kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Dit geldt vooral aan het begin van de behandeling, na verhoging van de dosering, na een periode van onvoldoende slaap en in combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken. (zie rubriek 4.5)

4.8 Bijwerkingen

Afhankelijk van de individuele gevoeligheid van de patiënt en de dosis die wordt gebruikt, kunnen de volgende bijwerkingen optreden, in het bijzonder aan het begin van de behandeling:

afgevlakte emoties, wankel bewegingen en manier van lopen (risico op vallen, in het bijzonder bij oudere patiënten), stoornissen van het gezichtsvermogen, na-effecten op de volgende dag (licht gevoel in het hoofd, verminderd reactievermogen etc.), stoornissen van het autonome zenuwstelsel (blaasproblemen).

Deze symptomen nemen gewoonlijk af bij herhaald gebruik.

In zeldzame gevallen kan respiratoire depressie optreden, met name 's nachts.

De volgende categorieën worden gebruikt voor de frequentie van bijwerkingen:

Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000 , <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Endocriene aandoeningen</i>					
					Hyperprolactinemie*
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>					
	Verminderde eetlust				
<i>Psychische stoornissen</i>					
Depressie	Verwardheid, desoriëntatie verlaagd libido, angst, slapeloosheid, nervositeit, libido verhoogd*	Manie* (zie rubriek 4.4), hallucinaties*, woede*, agitatie*, geneesmiddel- afhankelijkheid			Hypomanie*, agressie*, vijandigheid*, stoornissen in het denken Psychomotorische rusteloosheid*, geneesmi- sbruik*
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>					
Sedatie, slaperigheid, ataxie, verminderd geheugen, dysartrie, duizeligheid, hoofdpijn	Coördinatiestoornis, balansstoornis, aandachtstekort, hypersomnia, lethargie, tremor	Amnesie			Aandoeningen van het autonoom zenuwstelsel*, dystonie*
<i>Oogaandoeningen</i>					
	Wazig zien				
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>					
Constipatie, droge mond	Misselijkheid	Braken			Maagdarmstelsel-aandoen
<i>Lever- en galaandoeningen</i>					
					Hepatitis*, verminderde leverfunctie Geelzucht*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>					
	Dermatitis*				Angio-oedeem*, lichtovergevoeligheds-re
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>					
		Spierzwakte			
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>					

Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000 , <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
		Urine-incontinentie*			Urineretentie*
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>					
	Seksuele disfunctie*	Menstruatie-stoornissen*			
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>					
Vermoeidheid, prikkelbaarheid		Geneesmiddel-ontwenningssyndroom*			Perifeer oedeem*
<i>Onderzoeken</i>					
	Gewichtsverandering				Verhoogde intraoculaire druk*

* Bijwerking die na het op de markt brengen werd gemeld

Afhankelijkheid en ontwenningverschijnselen

Het gebruik van benzodiazepinen (ook in therapeutische doses) kan leiden tot het ontstaan van lichamelijke en psychische afhankelijkheid; ontwenning- en/of reboundverschijnselen kunnen optreden bij beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4). Ontwenningverschijnselen kunnen variëren van lichte dysforie en insomnie tot een ernstig syndroom, dat gepaard kan gaan met buik- en spierkrampen, braken, transpireren, tremor en convulsies.

Er is misbruik van benzodiazepine gemeld (zie rubriek 4.4).

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken (hiaten in het geheugen gedurende een periode na gebruik) (zie rubriek 4.4).

Psychische en “paradoxe” reacties

Vooraf bij ouderen en kinderen kunnen bij gebruik van benzodiazepinen psychische en “paradoxe” reacties optreden, zoals rusteloosheid, excitabiliteit, prikkelbaarheid, agressie, waanideeën, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen. In dergelijke gevallen moet behandeling met dit geneesmiddel worden gestaakt.

Depressie

Reeds aanwezige depressie kan aan het licht komen tijdens gebruik van benzodiazepinen (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 nationale meldsysteem

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosering van alprazolam is niet levensbedreigend, tenzij in combinatie met andere middelen die het centraal zenuwstelsel remmen, zoals opioïden, andere benzodiazepinen en alcohol. Bij behandeling van overdosering dient er altijd rekening mee te worden gehouden dat er diverse middelen tegelijkertijd zijn gebruikt (intoxicatie door combinatie van geneesmiddelen). Overdosering met benzodiazepinen blijkt doorgaans uit een bepaalde mate van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, variërend van sufheid tot coma. In lichte gevallen kunnen de symptomen bestaan uit slaperigheid, onduidelijke spraak, mentale verwardheid en lethargie; in ernstigere gevallen kunnen de symptomen bestaan uit ataxie, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie, zelden coma en zeer zelden zelfs overlijden.

Toxiciteit

De concentraties van alprazolam in het bloed die werden gemeld bij fatale intoxicaties bij de mens, zijn uiterst variabel. Toxische plasmaconcentraties van alprazolam variëren van 0,1 tot 0,4 µg/ml, en sommige meldingen beschreven dat de postmortem concentratie van alprazolam in het bloed varieerde van 2,1 tot 2,3 µg/ml.

Behandeling

De standaardbehandeling voor een acute overdosering van alprazolam is ondersteunende zorg, die kan bestaan uit het vrijhouden van de luchtwegen, en het monitoren van de respiratoire en circulatoire functies. Er dient voor een intraveneuze (i.v.) toegang voor vloeistoffen te worden gezorgd. Patiënten met lichtere verschijnselen van intoxicatie die nog bij bewustzijn zijn, moeten in staat worden gesteld deze onder medisch toezicht kwijt te raken tijdens de slaap. Als de patiënt bij bewustzijn is, kan binnen een uur na inname van het geneesmiddel actieve kool worden gegeven om de absorptie te verminderen, maar de verhouding tussen voordelen en risico's dient overwogen te worden (vanwege het risico op aspiratie). Geforceerde diurese of hemodialyse heeft geen zin.

In ernstige gevallen kan flumazenil (een specifieke benzodiazepine-antagonist) worden gebruikt als aanvulling op de behandeling van ademhalingsproblemen die verband houden met een overdosis. Flumazenil kan de kans op convulsies vergroten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05BA12

Alprazolam is een psychotrope stof uit de klasse van de 1,4-triazolobenzodiazepinen en bindt met hoge affiniteit aan specifieke benzodiazepine-receptoren in het CZS. Alprazolam versterkt de remmende werking van GABAerge transmissie op diverse neuronbundels. Dit zorgt voor eigenschappen die spanning, agitatie en angst onderdrukken, en voor sedatieve en hypnotische effecten. Bovendien heeft alprazolam spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Alprazolam wordt snel en goed geabsorbeerd na orale toediening. Piekplasmaconcentraties worden bereikt 1 tot 2 uur na een enkele orale toediening. De biologische beschikbaarheid van alprazolam is 80%.

Distributie

Plasma-eiwitbinding is 70 tot 80%.

Het gemiddelde distributievolume is 1,0 tot 1,2 l/kg en is significant groter bij patiënten met obesitas.

Biotransformatie

Naast ongemetaboliseerd alprazolam (ongeveer 20%), worden alfa-hydroxy-alprazolam (ongeveer 17%) en een benzofenonderivaat uitgescheiden als de belangrijkste metabolieten. Daarnaast zijn er veel andere metabolieten geïdentificeerd. De farmacologische activiteit van alfa-hydroxyalprazolam is ongeveer 50%, vergeleken met alprazolam. Het benzofenonderivaat vertoont geen farmacologische activiteit. De metabolieten dragen vanwege hun lage concentratie waarschijnlijk nauwelijks bij aan het therapeutische effect.

Alprazolam passeert de placentabarière en wordt uitgescheiden met de moedermelk.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd na enkele toediening ligt tussen de 12 en 15 uur. De halfwaardetijd van de twee belangrijkste metabolieten valt in hetzelfde bereik als die van alprazolam. Ongeveer 20% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden via de nieren.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen

De eliminatiehalfwaardetijd kan langer duren bij oudere mannelijke patiënten.

Nierfunctiestoornis

Aangezien de nier het belangrijkste uitscheidingsorgaan is, kan er in geval van een nierfunctiestoornis een langere eliminatiehalfwaardetijd worden verwacht.

Verminderde leverfunctie

In gevallen van verminderde leverfunctie zijn er vertraagd metabolisme van de werkzame stof en verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na toediening van alprazolam gedurende 24 maanden werd een tendens tot een dosisafhankelijke toename van de incidentie van cataracten aangetoond bij vrouwelijke ratten en corneale vascularisaties bij mannelijke ratten. In een chronische toxiciteitsstudie (12 maanden) bij honden traden bij hoge orale doses convulsies op, die bij sommige dieren fataal bleken te zijn. De relevantie hiervan voor de mens is niet duidelijk.

Onderzoeken naar de mutageniciteit van alprazolam waren negatief. Langdurige onderzoeken met ratten en muizen vertoonden geen aanwijzingen van een tumorigeen potentieel voor alprazolam.

Bij proefdieren is geen negatieve invloed op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid geconstateerd, maar er is wel in dierproeven aangetoond dat alprazolam de placenta passeert. In onderzoeken met ratten en konijnen zijn bij zeer hoge doses embryoletale effecten en skeletafwijkingen waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over peri- en postnatale ontwikkeling na toediening van alprazolam. Er zijn echter aanwijzingen van gedragsstoornissen bij de jongen van knaagdieren die aan alprazolam zijn blootgesteld.

Dieronderzoek met alprazolam heeft reproductietoxiciteit aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Docusaatnatrium
Natriumbenzoaat (E211)
Magnesiumstearaat (E572)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
IJzeroxide rood (E172) (alleen 0,5 mg tabletten)
Indigotine (E132) (alleen 1 mg tabletten)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

0,25 mg tabletten: 18 maanden
0,5 mg tabletten: 2 jaar
1 mg tabletten: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC//Alu blisterverpakkingen met daarin 10, 20, 30, 50, 60 of 100 tabletten.
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

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53
Rīga, LV-1057,
Letland
Tel.: +371 67083205
e-mail: grindeks@grindeks.com

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

Alprazolam Grindeks 0,25 mg tabletten: BE662888
Alprazolam Grindeks 0,5 mg tabletten: BE662889
Alprazolam Grindeks 1 mg tabletten: BE662890

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/07/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

datum van de goedkeuring van de tekst: 07/2024