


Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam Aurobindo 0,25 mg, tabletten
Alprazolam Aurobindo 0,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Alprazolam Aurobindo 0,25 mg bevat 0,25 mg alprazolam
Elke tablet Alprazolam Aurobindo 0,5 mg bevat 0,5 mg alprazolam

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 96 mg lactosemonohydraat.

Daarnaast bevat de 0,5 mg, tabletten ook 0,34 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Alprazolam Aurobindo 0,25 mg tabletten:

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

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

Alprazolam Aurobindo 0,5 mg tabletten:

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

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

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


4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Duur van de behandeling

Alprazolam Aurobindo moet worden gebruikt in de laagst mogelijke effectieve dosis, gedurende de kortst mogelijke tijd en gedurende maximaal 2-4 weken. De noodzaak van voortzetting van de behandeling moet regelmatig opnieuw worden beoordeeld, vooral als de patiënt symptomatisch is. Een langdurige behandeling wordt niet aanbevolen.

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

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 2 van 13

De optimale dosis van dit middel dient individueel te worden vastgesteld op basis van de ernst van de symptomen en de individuele reactie van de patiënt. De laagste dosis waarmee de symptomen beheerst worden, dient te worden toegepast. De gebruikelijke dosis kunt u verderop in deze rubriek vinden; Mocht het voorkomen dat de dosis te laag is dan dient de dosering voorzichtig te worden verhoogd om bijwerkingen te voorkomen. Wanneer dosisverhoging nodig is, dient de avonddosering vóór de dagdosering verhoogd te worden. In het algemeen zijn lagere doseringen vereist bij patiënten die niet eerder psychotrope middelen hebben gebruikt dan patiënten die eerder behandeld zijn met kalmerende middelen, antidepressiva of slaapmiddelen of patiënten met chronisch alcoholmisbruik in de anamnese.

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

Pediatrische patiënten

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

Oudere patiënten

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

Gebruikelijke dosering

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

Bij oudere patiënten of verzwakte patiënten:

0,25 mg twee tot driemaal per dag. De dosis mag geleidelijk worden verhoogd indien nodig en indien getolereerd.

De behandeling moet worden gestart met de lagere aanbevolen dosis. De maximale dosis mag niet worden overschreden.

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


4.3. Contra-indicaties

Alprazolam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Benzodiazepinen zijn ook gecontra-indiceerd bij patiënten met:

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 3 van 13

Tolerantie

Tolerantie of dosisescalatie wordt zelden gezien bij alprazolam, maar kan voorkomen. Er is tolerantie aangetoond voor de sedatieve werking, maar niet voor het anxiolytische effect van alprazolam.

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

Afhankelijkheid

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

Ontwenningverschijnselen:

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

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 in deze patiëntengroep. Er wordt algemeen aanbevolen om de laagst effectieve dosis te gebruiken bij ouderen en/of verzwakte patiënten om de ontwikkeling van ataxie of oversedatie te voorkomen.

'Rebound' slapeloosheid en angst:


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

Duur van de behandeling

De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2) afhankelijk van de indicatie, maar mag niet langer duren dan 8 tot 12 weken, inclusief een zogenaamde "uitsluitperiode" waarin de dosering geleidelijk verminderd wordt. Verlenging van deze periode is alleen mogelijk na een herevaluatie van de toestand van de patiënt.

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

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

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 4 van 13

Amnesie

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

Psychische en "paradoxe" reacties

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

Specifieke patiëntgroepen

Pediatrie patiënten

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

Ouderen

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

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen

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

Patiënten met hevige depressie

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

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

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


In enkele gevallen werden manische en hypomanische episodes gemeld in combinatie met het gebruik van alprazolam bij patiënten met latente depressie.

Vanwege mogelijke anticholinerge bijwerkingen moeten benzodiazepines worden gebruikt met grote voorzichtigheid bij patiënten met acute nauwekameroogglaucoom of bij patiënten die hier vatbaar voor zijn.

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

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Alprazolam Aurobindo met opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam Aurobindo met opioïden worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Om deze risico's te

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 5 van 13

verminderen moet de kleinste geschikte hoeveelheid worden gebruikt en moeten patiënten worden geadviseerd over de juiste opslag en verwijdering van ongebruikt geneesmiddel (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9). Als er een beslissing wordt genomen om Alprazolam Aurobindo gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Alprazolam Aurobindo bevat Lactose en zonnegeel FCF (E110) (alleen voor de 0,5 mg)

Dit middel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp-algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat zonnegeel FCF (E110) (alleen voor de 0,5 mg).

zonnegeel FCF (E110) kan allergische reacties veroorzaken.

Alprazolam Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Psychotrope geneesmiddelen:

Voorzichtigheid is geboden als dit middel met andere psychotrope geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt. Versterking van de onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel kan optreden bij gebruik van de tabletten in combinatie met psychotrope geneesmiddelen zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, sommige antidepressiva, opioïden, anti-epileptica en anesthetica en sedatieve H1antihistaminica.

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

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

Alcohol:

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


Clozapine:

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

Spierverslappers:

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

Farmacokinetische interacties

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 6 van 13

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

CYP3A4-remmers:

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

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

Met name moet de nodige voorzichtigheid worden betracht en een aanzienlijke vermindering worden overwogen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers zoals fluoxetine, dextropropoxyfeen, orale contraceptiva, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine, claritromycine, telithromycine en troleandomycine

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

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

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

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


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

CYP3A4-inductoren:

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

Interacties met hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Korte termijn, 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.

Het effect van alprazolam op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen:

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 7 van 13

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

Imipramine en desipramine:

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

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

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

Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam Aurobindo met opioïden, verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden als gevolg van een additief CZS-depressivum effect. De dosering en de duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt zijn (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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


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

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

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

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

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

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 8 van 13

tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënte zwanger wordt terwijl ze alprazolam gebruikt, moet de patiënte op de hoogte worden gesteld van het mogelijke gevaar voor de foetus.

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

Borstvoeding:

Alprazolam wordt in lage concentraties uitgescheiden in moedermelk. Alprazolam wordt echter niet aanbevolen tijdens de periode van borstvoeding.

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

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

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

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


4.8. Bijwerkingen

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


Bijwerkingen die verband hielden met de behandeling met alprazolam bij patiënten die deelnamen aan gecontroleerde klinische onderzoeken en gemeld tijdens postmarketingervaring waren als volgt:

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

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose	
Endocriene aandoeningen					Hyperprolactinemie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Anorexia	Toegenomen eetlust	
Psychische aandoeningen	Depressie (zie hieronder)	Verwarring, desoriëntatie, verlaagd libido, angst,	Manie*, (zie rubriek 4.4), Hallucinatie*, woede*, a	Psychische en paradoxale stoornissen	Hypomanie*, agressie, vijandigheid, abnormale

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2310 Pag. 9 van 13

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
		slapeloosheid, verhoogd libido* acathisia	agitatie*, geneesmiddelen afhankelijkheid,, stimulatie	(zie hieronder)	gedachten, abnormale psychomotorische hyperactiviteit*, geneesmiddelen misbruik
Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie, slaperigheid, ataxie, verslechtering van het geheugen, dysartrie, duizeligheid, hoofdpijn,	Balans stoornis, coördinatie-stoornis, concentratie-stoornis, verstoring in aandacht, hypersomnia, letargie, tremor	Amnesie (zie hieronder),	doof gevoel, verminderde alertheid	Onbalans in het autonome zenuwstelsel*, dystonie*
Oogaandoeningen		Wazig zien	Dubbel zien		
Hartaandoeningen		tachycardie, palpitaties			
Vasculaire aandoeningen				Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Verstopte neus			
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Constipatie, droge mond	(Misselijkheid	Overgeven		Gastro intestinale problemen* (diarree, speekselvloed, dysfagie)
Lever- en galaandoeningen				cholestase	Hepatitis*, abnormale leverfunctie*, Geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis*, Allergische huidreacties	jeuk	Huid-aandoeningen	Angio-oedeem*, fotosensitiviteit reactie*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte		
Nier- en urinewegaandoeningen			Incontinentie*,	Sporadische ovulatieafwijkingen en gynaecomastie	Urineretentie*

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2310 Pag. 10 van 13

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Sexuele dysfunctie,	Menstruele onregelmatigheden*		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Moeheid, geïrriteerdheid	asthenie,	Geneesmiddelen ontwenningssyndroom*		Perifeer oedeem*
Onderzoeken		Gewichtstoename, gewichtsafname			Verhoogde intra-oculaire druk

*bijwerking die na het op de markt brengen werd gemeld

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

Amnesie:

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

Depressie:

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

Afhankelijkheid:

Gebruik van deze stof (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid. Staken van de behandeling kan tot onthoudingsverschijnselen en reboundverschijnselen leiden. Psychische afhankelijkheid kan voorkomen. Misbruik van benzodiazepines is gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Algemene informatie over toxiciteit:


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

Symptomen

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

Behandeling

Na een overdosering met orale benzodiazepinen dient, als de patiënt bij bewustzijn is, een braakreactie opgewekt te worden (binnen een uur). Indien de patiënt niet bij bewustzijn is dient een maagspoeling te

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 11 van 13

worden uitgevoerd, met bescherming van de luchtwegen. Indien maaglediging geen voordeel oplevert, dient actieve kool te worden gegeven om absorptie te verminderen. Daarna kan een osmotisch laxeremiddel worden toegediend. Op de intensive care afdeling dient speciale aandacht uit te gaan naar de ondersteuning van respiratoire en cardiovasculaire functies. Een lange tijd geforceerde diurese of hemodialyse heeft geen zin.

Flumazenil kan worden gebruikt als antidotum. Flumazenil kan worden gebruikt als aanvulling op de behandeling van ademhalings- en cardiovasculaire problemen die verband houden met een overdosis.

Voor personen in coma is de behandeling grotendeels symptomatisch. Er dienen maatregelen te worden genomen om mogelijke complicaties te voorkomen, zoals verstikking door patiënten die hun tong inslikken of door aspiratie van de maaginhoud. De intraveneuze toediening van vloeistoffen kan nuttig zijn bij het voorkomen van uitdroging. Vooral in combinatie met andere sedativa is het ondersteunen van de vitale functies, met name de ademhaling, belangrijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepine derivaten. ATC code: N05BA12.

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

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen


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

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

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

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

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

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 12 van 13

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutagenese

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

Oculaire effecten

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

Carcinogenese

Er werd geen bewijs van carcinogeen potentieel waargenomen tijdens 2-jarige bioassay-onderzoeken van alprazolam bij ratten in doses tot 30 mg/kg/dag (150 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor mensen van 10 mg/dag) en bij muizen in doses tot 10 mg/kg/dag. mg/kg/dag (50 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens van 10 mg/dag).

Vruchtbaarheid

Alprazolam had geen invloed op de vruchtbaarheid bij ratten tot de hoogste geteste dosis van 5 mg/kg/dag, wat 25 keer de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens van 10 mg/dag is. Maar hoge doses alprazolam toegediend aan ratten en konijnen veroorzaakte een toename in het aantal aangeboren afwijkingen en in sterfte bij de foetussen.

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

Bij honden die gedurende 12 maanden hoge orale doses alprazolam kregen toegediend, werden convulsies waargenomen, waarvan sommige dodelijk waren. De menselijke relevantie is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Docusaatnatrium
Natriumbenzoaat (E211)
Colloïdaal silica watervrij
Magnesiumstearaat
Zonnegeel (E110) (alleen in 0,5 mg tablet)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid


Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

2 jaar (voor 0,25 mg)

3 jaar (voor 0,5 mg)

Houdbaarheid na opening van de fles met verpakkingsgrootte 1000: 6 maanden

Alprazolam Aurobindo 0,25 en 0,5 mg, tabletten	RVG117982, 117984	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2310	Pag. 13 van 13

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Alprazolam Aurobindo tabletten zijn beschikbaar in PVC/polyamide/aluminium/PVC-bliester en HPDE fles met een polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 20, 30, 50 en 60 tabletten

HDPE fles: 30 en 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Alprazolam Aurobindo 0,25 mg tabletten RVG 117982

Alprazolam Aurobindo 0,5 mg tabletten RVG 117984

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.1 t/m 4.9, 5.1 t/m 5.3 en 6.3: 17 oktober 2023