

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam Retard SMB 0,5 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
Alprazolam Retard SMB 1 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
Alprazolam Retard SMB 2 mg tabletten met gereguleerde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 0,5 mg alprazolam.  
Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 1 mg alprazolam.  
Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 2 mg alprazolam.

#### Hulpstof met bekend effect:

Alprazolam Retard SMB 0,5 mg bevat 218,66 mg lactose.  
Alprazolam Retard SMB 1 mg bevat 218,75 mg lactose.  
Alprazolam Retard SMB 2 mg bevat 218,44 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

0,5 mg: blauwe, ronde, platte tablet, ongeveer 9 mm in diameter, met "0,5" in reliëf aan één zijde.  
1 mg: witte tot gebroken witte, ronde, platte tablet, ongeveer 9 mm in diameter, met "1" in reliëf aan één zijde.  
2 mg: oranje, ronde, platte tablet, ongeveer 9 mm in diameter, met "2" in reliëf aan één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Alprazolam Retard SMB is geïndiceerd voor kortdurende symptomatische behandeling van angst bij volwassenen. Alprazolam Retard SMB is alleen geïndiceerd als de aandoening ernstig is, invaliderend is of de patiënt aan extreme angst blootstelt.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Duur van de behandeling

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

##### Dosering

De optimale dosering van Alprazolam Retard SMB moet gebaseerd zijn op de ernst van de symptomen en de individuele reactie van de patiënt. Bij ernstige bijwerkingen met de aanvangsdosering, dient de dosis te worden verlaagd (indien nodig kunnen andere op de markt verkrijgbare formuleringen worden gebruikt). Bij de weinige patiënten die hogere doses nodig hebben, dient de dosering geleidelijk te worden verhoogd om bijwerkingen te voorkomen. In het algemeen zullen patiënten die niet eerder psychotrope medicatie hebben gekregen iets lagere doses nodig hebben

dan patiënten die eerder zijn behandeld met licht kalmerende middelen, antidepressiva of hypnotica, en minder dan patiënten met een verleden van chronisch alcoholisme.

Het wordt aanbevolen om, vooral bij oudere of verzwakte patiënten, de laagst werkzame dosis te gebruiken om ataxie en overmatige sedatie te voorkomen.

Als Alprazolam Retard SMB eenmaal daags moeten toegediend worden, dient de dosis bij voorkeur 's morgens toegediend worden.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en effectiviteit van alprazolam bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld; daarom wordt het gebruik van alprazolam niet aanbevolen.

#### Symptomatische behandeling van angst

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

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

#### Behandeling van oudere of verzwakte patiënten

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

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

De startdosis dient te worden verlaagd wanneer er bijwerkingen optreden.

#### Stoppen van de behandeling

Aangezien het om een symptomatische behandeling gaat, kunnen de oorspronkelijke symptomen na het staken van de behandeling opnieuw optreden. De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd om ontweningsverschijnselen te voorkomen. De patiënt moet regelmatig gerevalueerd worden en de noodzaak van een verlengde behandeling moet geëvalueerd worden, zeker wanneer de symptomen van de patiënt mild zijn en mogelijk geen behandeling met geneesmiddelen meer vereisen. De totale duur van de behandeling mag niet meer dan 2 tot 4 weken bedragen.

#### Wijze van toediening

Alprazolam Retard SMB geeft alprazolam vertraagd vrij. De tablet mag niet worden gekauwd of fijn gemalen en moet in zijn geheel worden doorgeslikt.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn en voor een maximum van 2-4 weken (zie rubriek 4.2). Een verlenging van de behandeling na deze perioden mag niet plaatsvinden zonder een her-evaluatie van de situatie. Het kan belangrijk zijn om de patiënt in het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen op welke progressieve wijze de dosis verminderd zal worden. Er zijn aanwijzingen dat ontweningsverschijnselen kunnen optreden binnen het doseringsinterval bij gebruik van kortwerkende benzodiazepinen, vooral bij hoge doses. Bij gebruik van langwerkende benzodiazepines is het belangrijk om de patiënt te informeren dat hij/zij niet mag overstappen op een kortwerkende benzodiazepine, omdat dan ontweningsverschijnselen kunnen optreden.

### Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepinen, waaronder alprazolam, kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Het gevaar van afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen; het is ook groter bij patiënten met een verleden van alcohol- en drugsmisbruik. Afhankelijkheid van het geneesmiddel kan optreden bij therapeutische doses en/of bij patiënten zonder individuele risicofactoren. Het gecombineerde gebruik van verschillende benzodiazepinen, ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie, verhoogt het risico op geneesmiddelaafhankelijkheid. Er zijn ook gevallen van misbruik gemeld.

### Onthoudingssymptomen

Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, kan snelle afbouw of plotse staking van benzodiazepinen, met inbegrip van alprazolam, leiden tot bijwerkingen zoals reboundfenomenen of onthoudingssymptomen (zie rubriek 4.8). Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, geïrriteerdheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen. Deze tekenen en symptomen, vooral de ernstigere vormen, worden over het algemeen het vaakst gezien bij patiënten die langdurig met abnormaal hoge doses zijn behandeld. Onthoudingssymptomen zijn echter ook gemeld na abrupte staking van therapeutische doses benzodiazepinen. Bij stopzetting van de behandeling dient de dosisvermindering daarom geleidelijk en met gepaste medische controle te gebeuren (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening – Stoppen van de behandeling), vooral bij epileptici.

### Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Deze stoornis treedt meestal enkele uren na de inname op.

### Psychische en paradoxaal reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn beschreven bij gebruik van benzodiazepinen (zie rubriek 4.8). In deze gevallen dient de behandeling van alprazolam te worden onderbroken. Deze bijwerkingen treden vaker op bij kinderen en ouderen.

### Tolerantie

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

### Oudere patiënten

Benzodiazepinen en aanverwante producten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen vanwege de kans op sedatie en/of spierverslapping wat tot vallen kan leiden, vaak met ernstige gevolgen voor deze populatie.

Het wordt aanbevolen om, vooral bij oudere of verzwakte patiënten, de laagste werkzame dosis te gebruiken om ataxie en overmatige sedatie te voorkomen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

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

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

Benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige middelen mogen niet als monotherapie worden voorgeschreven voor de behandeling van depressie, omdat ze het risico op zelfmoord kunnen aanzetten of vergroten. Daarom moet Alprazolam Retard SMB met voorzichtigheid worden gebruikt en de voorgeschreven hoeveelheid moet worden beperkt bij patiënten met tekenen en symptomen van een depressieve stoornis of zelfmoordneigingen.

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

Benzodiazepinen dienen met de grootste voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese (zie rubriek 4.5).

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Benzodiazepinen, waaronder alprazolam, veroorzaken een additief onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel (CZS) indien samen gebruikt met andere psychotropica, anticonvulsiva, antihistaminica, alcohol en andere middelen die werkzaam zijn op het CZS. Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen. Alprazolam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met onderdrukkers van het CZS.

Versterking van het dempende effect op het CZS kan voorkomen in gevallen waarbij gelijktijdig antipsychotische middelen (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anestetica en sederende antihistaminica worden gebruikt. In het geval van narcotische analgetica kan ook een potentiëring van euforie optreden die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid.

Beïnvloeding van de pro-trombinetijden of de warfarineplasmaspiegels kon niet worden vastgesteld.

Toegenomen digoxine-concentraties zijn gemeld als alprazolam werd toegediend, met name bij ouderen (>65 jaar). Bij patiënten die alprazolam en digoxine krijgen, dient daarom te worden gelet op tekenen en symptomen die bij digoxinevergiftiging horen.

Er kunnen farmacokinetische interacties optreden wanneer alprazolam samen wordt toegediend met geneesmiddelen die het metabolisme hiervan verstoren.

##### *CYP3A4-inhibitoren*

Geneesmiddelen die bepaalde leverenzymen remmen (met name cytochroom P450 3A4), kunnen de concentratie van alprazolam verhogen en de werking ervan versterken. Gegevens uit klinische studies met alprazolam, *in-vitro* studies met alprazolam en klinische studies met geneesmiddelen die op vergelijkbare wijze als alprazolam worden gemetaboliseerd, wijzen op verschillende interactiegraden en mogelijke interactie met alprazolam bij een aantal geneesmiddelen. Op basis van de mate van interactie en het soort gegevens dat beschikbaar is, worden de volgende aanbevelingen gedaan:

- De gelijktijdige toediening van alprazolam met ketoconazol, itraconazol of andere antischimmelmiddelen van het azol-type wordt niet aanbevolen.
- Wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met nefazodon, fluvoxamine en cimetidine is voorzichtigheid geboden en dient dosisverlaging te worden overwogen.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met fluoxetine, propoxyfeen, orale anticonceptiemiddelen, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine en clarithromycine.

### *CYP3A4-inductoren*

Aangezien alprazolam door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, kunnen inductoren van dit enzym (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) een verlaging van de werkzaamheid van alprazolam induceren. Interacties tussen humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Op korte termijn, resulteerden lage doses ritonavir in een sterke afname van de alprazolamklaring, verlengden de eliminatiehalfwaardetijd en versterkten de klinische effecten. Deze inhibitie werd echter na langdurige blootstelling aan ritonavir gecompenseerd door CYP3A-inductie. Deze interactie zal dosisaanpassing of stopzetting van het gebruik van alprazolam vereisen.

Een gemiddelde verhoging van respectievelijk 31 % en 20 % van de steady-state plasmaspiegels van imipramine en desipramine werd gemeld bij gelijktijdige toediening van alprazolam (in een dosering tot 4 mg/dag). Het klinisch belang van deze wijzigingen is nog onbekend.

Interacties met isoniazide of rifampicine werden niet geëvalueerd.

De kinetiek van alprazolam wordt niet gewijzigd door gelijktijdige toediening van propranolol of disulfiram.

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

Theofylline werkt het effect van benzodiazepinen tegen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

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

Als alprazolam wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd dient zij erop gewezen te worden dat zij haar arts waarschuwt als zij van plan is zwanger te worden of denkt zwanger te zijn, zodat de arts kan besluiten om de behandeling te stoppen.

Benzodiazepinen passeren de foeto-placentaire barrière. De kans op misvormingen bij kinderen van patiënten die benzodiazepinen gebruikt hebben tijdens de zwangerschap bestaat. Dit werd niet gekwantificeerd voor alprazolam.

Een behandeling met een hoge dosis benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap heeft een daling van actieve bewegingen en een wisselvallig hartritme van de foetus aan het licht gebracht.

Wanneer omwille van medisch belang het product wordt toegediend gedurende de laatste fase van de zwangerschap, of gedurende de bevalling, kunnen hypothermie, axiale hypotonie en problemen bij het zuigen, wat leidt tot een geringe gewichtstoename, optreden. Bij hoge doses kunnen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie bij de pasgeborene optreden. Deze tekenen zijn omkeerbaar, maar ze kunnen 1 tot 3 weken duren, al naargelang de halfwaardetijd van het product.

Kinderen waarvan de moeder gedurende de zwangerschap chronisch benzodiazepinen heeft genomen kunnen fysieke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en dan kunnen onthoudingssymptomen zich voordoen in de postnatale ontwikkeling. Deze uiten zich enkele dagen na de geboorte door hyperprikkelbaarheid, agitatie en beven bij de pasgeborene. Het optreden van onthoudingssymptomen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de substantie.

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

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

#### Borstvoeding

Alprazolam gaat over in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborene kan niet worden uitgesloten. Hoewel de toediening van benzodiazepinen tijdens de borstvoeding niet wordt aanbevolen, moet worden besloten hetzij de borstvoeding te onderbreken, hetzij de behandeling met alprazolam te onderbreken/ervan af te zien, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind tegenover het voordeel van behandeling voor de vrouw. Zie rubriek 4.4 voor informatie over stopzetting van de behandeling met alprazolam.

#### Vruchtbaarheid

Alprazolam beïnvloedde de vruchtbaarheid bij ratten niet tot de hoogst geteste dosis van 5 mg/kg (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), dit is ongeveer 11 maal de aanbevolen maximale dagelijkse dosis bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

Zoals geldt voor andere stoffen die werkzaam zijn op het centraal zenuwstelsel dienen patiënten die met Alprazolam Retard SMB worden behandeld, te worden gewaarschuwd voor het besturen van motorrijtuigen of het uitvoeren van gevaarlijke activiteiten, tot blijkt dat ze er wel toe in staat zijn ondanks dat ze het geneesmiddel innemen. Om dezelfde reden dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor het simultaan gebruik van alcohol en CZS-onderdrukkende farmaca bij behandeling met Alprazolam Retard SMB.

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij onvoldoende slaap neemt de kans op verminderde waakzaamheid toe (zie rubriek 4.5).

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest storende bijwerkingen van Alprazolam Retard SMB berusten op een uitbreiding van de farmacologische activiteit van alprazolam.

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

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, zijn in de volgende tabel per systeem/orgaanklasse en frequentie opgenomen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Hyperprolactinemie*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie
	Vaak	Verwardheid, desoriëntatie, verminderd libido, angst, slapeloosheid, nervositeit, toegenomen libido*
	Soms	Manie* (zie rubriek 4.4), hallucinaties*, woede*, rusteloosheid*
	Niet bekend	Hypomanie*, agressie*, vijandigheid*, abnormale gedachten*, psychomotorische hyperactiviteit*
Zenuwstelsel aandoeningen	Zeer vaak	Sedatie, somnolentie, ataxie, geheugenstoornis, spraakstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Evenwichtsstoornis, coördinatiestoornis, aandachtstoornis, hypersomnia, lethargie, tremor
	Soms	Amnesie
	Niet bekend	Stoornissen van het autonoom zenuwstelsel*, dystonie*
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Constipatie, droge mond
	Vaak	Misselijkheid
	Niet bekend	Maagdarmstelselstoornis*
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis*, abnormale leverfunctie*, geelzucht*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Dermatitis*
	Niet bekend	Angio-oedeem*, overgevoeligheid voor licht*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Incontinentie*
	Niet bekend	Urineretentie*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Seksuele stoornissen*
	Soms	Onregelmatige menstruatie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, prikkelbaarheid
	Niet bekend	Perifeer oedeem*
Onderzoeken	Vaak	Toename in gewicht, afname in gewicht
	Niet bekend	Verhoogde intra-oculaire druk

\*Bijwerking die na het op de markt brengen, werd gemeld

De volgende bijwerkingen werden eveneens gemeld:

*Lever- en galaandoeningen*

Zelden: cholestase.

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zelden: agranulocytose.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Zelden: respiratoire depressie bij patiënten met een niet-specifieke chronische luchtwegaandoening.

*Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: overgevoelighedsreacties (allergische reacties of anafylaxie).

*Nier- en urinewegaandoeningen*

Zelden: sporadische afwijkingen van ovulatie en gynaecomastie.

#### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zelden: anorexie.

Bij de behandeling met hoge doses werden de volgende bijwerkingen vaker genoteerd dan met placebo: sedatie, slaperigheid, vermoeidheid, ataxie, gestoorde coördinatie, spraakstoornissen. De volgende bijwerkingen werden minder vaak geobserveerd: veranderingen in gemoedstoestand, maagdarmsymptomen, dermatitis, geheugenstoornissen, seksuele disfunctie, cognitieve stoornissen en verwardheid.

#### Andere effecten te wijten aan het gebruik van benzodiazepinen

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

- Psychische en fysieke afhankelijkheid.

- Onthoudingssymptomen:

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

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

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

#### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering met benzodiazepinen uit zich gewoonlijk door depressieniveaus van het centraal zenuwstelsel gaande van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, mentale verwarring en lethargie. In ernstigere gevallen kunnen de symptomen bestaan uit ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Alhoewel een overdosis benzodiazepinen meestal niet levensbedreigend is, moet steeds de mogelijkheid worden overwogen dat onderdrukkers van het CZS zoals alcohol of barbituraten zijn ingenomen en moet met de mogelijke onderliggende pathologie rekening worden gehouden. Zoals bij elk geval van overdosering dient er rekening mee te worden gehouden dat mogelijk andere stoffen tegelijkertijd zijn ingenomen.

De behandeling moet daaraan worden aangepast en bestaat hoofdzakelijk uit het opwekken van braken (binnen het uur) indien de patiënt bij bewustzijn is of een maagspoeling met bescherming van de



luchtwegen indien de patiënt bewusteloos is. Als maaglediging geen verbetering meebrengt, moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. Nadien kan een osmotisch laxermiddel worden toegediend. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar de ondersteuning van respiratoire en cardiovasculaire functies bij intensieve zorg. Bij coma is de behandeling hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals verstikking ten gevolge van ptosis van de tong of aspiratie van maaginhoud moeten worden vermeden. Intraveneuze toediening van vocht is nodig om dehydratie te voorkomen. Bij combinatie met andere sedativa is het van primordiaal belang de vitale functies te ondersteunen. Het is algemeen bekend dat het effect na inname van een zeer hoge dosis lange tijd kan aanhouden. Geforceerde diurese of hemodialyse hebben weinig nut.

Bij een ernstige intoxicatie met coma of respiratoire insufficiëntie kan als antidotum een IV-toediening van flumazenil worden toegepast.

Het gebruik van flumazenil als antidotum is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten. ATC-code: N05BA12.

Alprazolam Retard SMB bevat een triazolobenzodiazepine. Alle benzodiazepinen vertonen kwalitatief gelijkaardige eigenschappen: anxiolyse, hypnosedatie, spierrelaxatie, anticonvulsieve werking. Toch bestaan er kwantitatieve farmacokinetische verschillen, die tot diverse toepassingsgebieden hebben geleid. Algemeen wordt aangenomen dat de werking van benzodiazepinen berust op een versterking van de neurale inhibitie, gemedieerd door gamma-aminoboterzuur.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid 80% of meer. De maximale plasmaconcentratie van alprazolam wordt tussen 5 en 11 uur na orale inname van Alprazolam Retard SMB tabletten met gereguleerde afgifte bereikt. De farmacokinetiek is lineair tot een dosis van 10 mg.

#### Distributie

*In-vitro* is alprazolam voor 80 % gebonden aan serumproteïnen.

#### Biotransformatie

Alprazolam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn alfa-hydroxy-alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam. De belangrijkste metabolieten van alprazolam in urine zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een benzofenonderivaat.

De biologische activiteit van alfa-hydroxy-alprazolam is ongeveer de helft van die van alprazolam, terwijl die van 4-hydroxy-alprazolam ongeveer 10 keer minder is. De plasmaspiegels van deze metabolieten zijn laag. Hun halfwaardetijd blijkt tot dezelfde grootte-orde te behoren als die van alprazolam. Het benzofenonderivaat kan als inactief worden beschouwd.

#### Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van alprazolam ligt tussen 12 en 15 uur en bedraagt gemiddeld 16 uur bij ouderen. Alprazolam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Mutagenese, carcinogenese, vruchtbaarheid en oculaire effecten

Alprazolam was niet mutageen in de *in vitro* Ames-test. Alprazolam veroorzaakte geen chromosomale afwijkingen in de *in vivo* micronucleus test bij ratten tot de hoogste geteste dosis van 100 mg/kg. Tijdens onderzoeken van twee jaar met alprazolam werd geen spoor van carcinogeen potentieel opgemerkt bij ratten in doses tot 30 mg/kg/dag (een equivalente dosis van 4,8 mg/kg bij de mens) en bij muizen in doses tot 10 mg/kg/dag (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), waarden die ongeveer respectievelijk 69 maal en 11 maal de aanbevolen maximale dagelijkse blootstelling van 4 mg (0,07 mg/kg) bij de mens zijn.

Alprazolam beïnvloedde de vruchtbaarheid bij ratten niet tot de hoogste geteste dosis van 5 mg/kg/dag (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), ongeveer 11 maal de aanbevolen maximale dagelijkse blootstelling bij de mens.

Wanneer ratten oraal werden behandeld met alprazolam 3, 10 en 30 mg/kg (een equivalente dosis van 0,5 mg/kg tot 4,8 mg/kg bij de mens) gedurende 2 jaar, wat 7 tot 69 maal de maximale dagelijkse blootstelling bij de mens vertegenwoordigt, werd een tendens vastgesteld van een dosisafhankelijke verhoging van de incidentie van cataract en corneale vascularisatie, respectievelijk bij vrouwelijke en mannelijke exemplaren. Deze letsels traden pas 11 maanden na behandeling op.

Tijdens toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering met honden (gedurende 12 maanden), werden convulsies waargenomen bij doses van 3 mg/kg (een equivalente dosis van 1,7 mg/kg bij de mens) of meer, wat ongeveer 24 maal de maximale dagelijkse blootstelling bij de mens vertegenwoordigt. De duur en de incidentie van de convulsieve episodes hing af van de dosis en deze episodes waren soms fataal. De relevantie bij de mens werd niet vastgesteld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose

Hypromellose (E464)

Colloïdaal waterdrij silica (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

*Het mengsel van blauwe pigmenten gebruikt in de 0,5 mg bevat: lactosemonohydraat en briljantblauw FCF aluminiumlak (E133).*

*Het mengsel van oranje pigmenten gebruikt in de 2 mg bevat: zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), lactosemonohydraat, geel ijzeroxide (E172) en indigokarmijn aluminiumlak (E132).*

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking (polyamide/aluminium/PVC-aluminium): 28, 30, 56, 60, 100x1 en 112x1 tabletten met gereguleerde afgifte.

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Laboratoires SMB N.V.  
Herdersliedstraat 26-28  
1080 Brussel  
België

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

RVG 130542 (0,5 mg)  
RVG 130543 (1 mg)  
RVG 130544 (2 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**