NLD 24K01

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xanax 0,25, tabletten 0,25 mg
Xanax 0,5, tabletten 0,5 mg
Xanax Retard 0,5, tabletten met gereguleerde afgifte 0,5 mg
Xanax Retard 1, tabletten met gereguleerde afgifte 1 mg
Xanax Retard 2, tabletten met gereguleerde afgifte 2 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 96 mg lactose en 0,11 mg natriumbenzoaat in elke 0,25 mg en 0,5 mg tablet.

Dit geneesmiddel bevat 221,7 mg lactose in elke 0,5 mg, 1 mg en 2 mg tablet met gereguleerde afgifte.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten en tabletten met gereguleerde afgifte.

Xanax 0,25, tabletten 0,25 mg
Witte, ovale tabletten met “UPJOHN 29” aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

Xanax 0,5, tabletten 0,5 mg
Roze, ovale tabletten met “UPJOHN 55” aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

Xanax Retard 0,5, tabletten met gereguleerde afgifte 0,5 mg
Blauwe, ronde (convexe) tabletten met “VLE 57” aan één zijde.

Xanax Retard 1, tabletten met gereguleerde afgifte 1 mg
Witte, ronde (convexe) tabletten met “VLE 59” aan één zijde.

Xanax Retard 2, tabletten met gereguleerde afgifte 2 mg
Blauwe, vijfhoekige tabletten met “VLE 66” aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xanax is geïndiceerd voor kortdurende symptomatische behandeling van angst bij volwassenen.

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

De optimale dosis Xanax dient individueel te worden vastgesteld volgens de ernst van de symptomen en de reactie van de patiënt.

Dosering
Over het algemeen kunnen bij de meeste patiënten de symptomen van angst effectief worden behandeld met een dosering van 0,5 mg per dag tot een niet te overschrijden maximale dosering van 3 mg per dag, verdeeld over meerdere giften.

Bij patiënten die hogere doses nodig hebben, dient de dosering met voorzichtigheid 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 lichte kalmerende middelen, antidepressiva of hypnotica.

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

Stoppen van de behandeling
De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd om ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en effectiviteit van alprazolam bij personen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Xanax tabletten (0,25 mg en 0,5 mg)		
	Startdosering*	Dosering*
Volwassenen	0,25 tot 0,5 mg driemaal per dag	0,5 tot 3 mg per dag verdeeld over verscheidene giften
Oudere, verzwakte patiënten of patiënten met nier- of lever-functiestoornissen	0,25 mg twee of driemaal per dag	0,5 tot 0,75 mg per dag verdeeld over verscheidene giften; indien nodig en indien de ziekte het toelaat de dosis geleidelijk verhogen
Xanax Retard tabletten (0,5 mg; 1 mg en 2mg)		
	Startdosering	Dosering*

Volwassenen	1 mg per dag verdeeld over 1 of 2 giften	0,5 tot 3 mg per dag verdeeld over 1 of 2 giften
Oudere, verzwakte patiënten of patiënten met nier- of lever-functiestoornissen	0,5 tot 1 mg per dag verdeeld over 1 of 2 giften	0,5 tot 1 mg per dag verdeeld over 1 of 2 giften; indien nodig en indien de ziekte het toelaat de dosis geleidelijk verhogen

*Indien bijwerkingen optreden dient de dosis verlaagd te worden.

Wijze van toediening
Alprazolamtabletten met gereguleerde afgifte (Xanax Retard): deze tabletten moeten in zijn geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, vermalen of gebroken.

4.3 Contra-indicaties

Alprazolam is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor benzodiazepinen, alprazolam of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Myasthenia gravis
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Slaap-apnoe-syndroom
- Personen jonger dan 18 jaar
- 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 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 ontwenningsverschijnselen 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 ontwenningsverschijnselen kunnen optreden.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden
Gelijktijdige gebruik van Xanax en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Xanax, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Xanax, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie
Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan enige vermindering van de hypnotische effectiviteit optreden.

Afhankelijkheid, misbruik, ontwenningssyndroom
Het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige agentia 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 gevaar is ook groter voor patiënten met een verleden van alcohol- en drugsmisbruik. Gevallen van misbruik zijn gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van misbruik of afhankelijkheid tijdens de behandeling met alprazolam (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9).

Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen zich uiten in de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening – Stoppen van de behandeling en rubriek 4.8).

Rebound angst
Bij het staken van een behandeling met dit middel kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die leiden tot de behandeling met een benzodiazepine, of een op benzodiazepine gelijkende stof, in verhevigde vorm terugkomen. Het syndroom kan gepaard gaan met stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/reboundsymptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen.

Amnesie
Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Deze stoornis treedt meestal enkele uren na de inname op (zie ook rubriek 4.8).

Psychiatrische en "paradoxale" reacties
Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn beschreven bij gebruik van benzodiazepinen. In deze gevallen dient de behandeling te worden gestaakt. Deze bijwerkingen treden vaker op bij kinderen en ouderen.

Specifieke patiënten groepen
- Bij patiënten onder de 18 jaar wordt het gebruik van alprazolam niet aanbevolen.
- Voor ouderen zie rubriek 4.2.
- Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie dient de dosis te worden verlaagd vanwege het risico van respiratoire depressie en apnoe.
- Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie aangezien ze het optreden van encephalopathie kunnen versnellen.
- Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychosen. Benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen mogen niet als monotherapie worden voorgeschreven voor de behandeling van depressie, omdat ze het risico op zelfmoord kunnen versnellen of vergroten. Xanax moet met voorzichtigheid worden gebruikt en de voorgeschreven hoeveelheid moet worden beperkt bij patiënten met tekenen en symptomen van een depressieve stoornis of zelfmoordneigingen.
- Benzodiazepinen dienen met de grootste voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese.
- Benzodiazepinen en aanverwante producten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten vanwege de kans op sedatie en/of spierverslapping wat tot vallen kan leiden, vaak met ernstige gevolgen voor deze populatie.

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

Natrium
Xanax 0,25 mg en 0,5 mg tabletten bevatten minder dan 1mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Natriumbenzoaat
Xanax 0,25 mg en 0,5 mg tabletten bevatten 0,11 mg natriumbenzoaat per tablet.
Benzoaten kunnen ongeconjugeerde bilirubine gehaltes doen toenemen door bilirubine uit albumine te verdringen, hierdoor kan neonatale geelzucht verergeren. Neonatale hyperbilirubinemie kan leiden tot kernicterus (ophopingen van ongeconjugeerd bilirubine in het hersenweefsel) en encefalopathie. Aangezien alprazolam gecontra-indiceerd is bij personen jonger dan 18 jaar, zie ook rubriek 4.2 en 4.3.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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, anesthetica en sederende antihistaminica worden gebruikt. Benzodiazepinen waaronder alprazolam veroorzaken additieve CZS-onderdrukkende effecten wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met alcohol of andere geneesmiddelen die CZS-onderdrukking veroorzaken.

<u>Opioïden:</u>
Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Xanax met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

In het geval van narcotische analgetica kan ook een potentiëring van euforie optreden die kan leiden tot een verhoogde psychische afhankelijkheid.

Er kunnen farmacokinetische interacties optreden wanneer alprazolam samen wordt toegediend met geneesmiddelen die het metabolisme hiervan verstoren. 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 nefazodone, 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, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine en troleandomycine.
* Interacties tussen humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Lage doses ritonavir resulteerden 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.

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

Een gemiddelde verhoging van respectievelijk 31% en 20% van de steady-state plasmaspiegels van imipramine en desipramine werd gemeld bij gelijktijdige toediening van Xanax in een dosering tot 4 mg/dag. Het klinisch belang van deze wijzigingen is nog onbekend. Beïnvloeding van de protrombinetijden en de warfarineplasmaspiegels kon niet worden vastgesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens bekend om het effect van alprazolam op de vruchtbaarheid te evalueren.

Zwangerschap
Er bestaan onvoldoende gegevens over het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap bij de mens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.
Waarnemingen bij de mens wijzen erop dat de stof schadelijk kan zijn voor de zwangerschap (de vrucht en de baring). Daarom mag toepassing in de zwangerschap slechts op strenge indicatie gebeuren. Als alprazolam wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd dient zij erop gewezen te worden dat zij haar arts dient te raadplegen over het eventueel stopzetten van de behandeling indien zij van plan is zwanger te worden of denkt zwanger te zijn. Op grond van de farmacologische werking kunnen effecten (hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie) op het pasgeboren kind worden verwacht. Daarom mag toepassing tijdens de baring slechts op strenge indicatie gebeuren. Bovendien is het mogelijk dat kinderen van moeders die tijdens het einde van de zwangerschap regelmatig benzodiazepines hebben gebruikt in de postnatale periode onthoudingsverschijnselen gaan vertonen.

Borstvoeding
Alprazolam gaat over in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van alprazolam wordt daarom ontraden.

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

Xanax of Xanax Retard heeft gezien het bijwerkingprofiel (sedatie, amnesie, verminderde concentratie en een verminderde spierfunctie) een ongunstig effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Slaperigheid, afvlakking van het gevoel, verminderde alertheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie of dubbelzien treden voornamelijk op aan het begin van de behandeling en verdwijnen gewoonlijk na herhaalde toediening.
Andere bijwerkingen als gastroïntestinale bezwaren, veranderingen in libido of huidreacties en hyperprolactinemie zijn af en toe waargenomen

Bij de indeling in frequentiegroepen wordt gebruik gemaakt van de volgende conventie:
Zeer vaak (≥ 1/10);
Vaak (≥ 1/100, < 1/10);
Soms (≥ 1/1000, <1/100);
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000);
Zeer zelden (< 1/10.000);
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
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	Hallucinaties, woede, agressie, agitatie, manie, geneesmiddelenafhankelijkheid†
	Niet bekend	Hypomanie, vijandigheid, abnormale gedachten, psychomotorische hyperactiviteit, geneesmiddelenmisbruik*,†
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Sedatie, somnolentie, ataxie, geheugenstoornis, onduidelijke spraak (dysartrie), duizeligheid, hoofdpijn
	Vaak	Evenwichtsstoornis, coördinatiestoornis, aandachtsstoornis, hypersomnie, lethargie, tremor
	Soms	Amnesie§
	Niet bekend	Verstoorde balans van het autonome zenuwstelsel, dystonie, licht gevoel in het hoofd
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Obstipatie, droge mond
	Vaak	Misselijkheid, overgeven
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
	Vaak	Asthenie
	Soms	Geneesmiddelenontwenningssyndroom*†
	Niet bekend	Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	Toename in gewicht, afname in gewicht
	Niet bekend	Verhoogde intraoculaire druk

*bijwerking die na het op de markt brengen werd gemeld

In veel van de spontane meldingen van negatieve gedragseffecten kregen patiënten gelijktijdig andere op het CZS inwerkende geneesmiddelen en/of hadden ze volgens de beschrijving onderliggende psychische aandoeningen. Patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis, een voorgeschiedenis van gewelddadig of agressief gedrag, of alcoholmisbruik of drugsgebruik lopen mogelijk risico op dergelijke effecten. Er is melding gemaakt van prikkelbaarheid, vijandigheid en hinderlijke gedachten tijdens stopzetting van alprazolam bij patiënten met posttraumatische stress-stoornis.

Amnesie[§]
Anterograde amnesie kan voorkomen bij de toediening van therapeutische doseringen, waarbij het risico toeneemt bij hogere doseringen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Depressie[††]
Onopgemerkte depressie kan manifest worden tijdens gebruik van benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige stoffen.

Psychiatrische en "paradoxale" reacties
Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen. Ze kunnen tamelijk ernstig zijn bij dit middel. Ze komen meer voor bij kinderen en ouderen.

Afhankelijkheid[†]
Gebruik (zelfs in therapeutische dosis) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan leiden tot onthoudings- of reboundverschijnselen (zie ook rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is gemeld.

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

Symptomen van overdosering met alprazolam vloeien voort uit de farmacologische werking van het middel en omvatten sufheid, onduidelijke spraak, motorische ongecoördineerdheid, coma en ademhalingsdepressie. Ernstige gevolgen zijn zeldzaam, tenzij gelijktijdig andere geneesmiddelen en/of ethanol worden ingenomen. Behandeling van overdosering is voornamelijk bedoeld om de respiratoire en cardiovasculaire functie te ondersteunen. Het belang van dialyse is niet vastgesteld. Flumazenil kan worden gebruikt als aanvulling op de behandeling van respiratoire en cardiovasculaire problemen in verband met overdosering.

Bij een overdosering met oraal ingenomen benzodiazepinen kan, na inname van een grote hoeveelheid en indien de patiënt goed bij bewustzijn is, absorptievermindering plaatsvinden door te laten braken of maagspoelen (alleen kort na inname, binnen 1 uur), voorts toediening van geactiveerde kool en laxans. Intraveneuze vloeistoftoediening is nuttig om uitdroging te vermijden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Alprazolam is een effectief anxiolyticum. Evenals andere benzodiazepinen heeft alprazolam naast anxiolytische ook sedatieve, hypnotische, spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten, ATC code: N05B A12

Xanax tabletten
Na orale toediening wordt alprazolam vlug geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt 80% of meer. Eén tot twee uur na orale toediening worden de maximale plasmaspiegels bereikt. Na eenmalige toediening zijn de plasmaspiegels recht evenredig met de toegediende dosis; voor een dosis van 0,5 mg tot 3 mg zijn maximale plasmaspiegels waargenomen van 8 tot 37 ng/ml. Bij meervoudige toediening van 1,5 mg tot 10 mg/dag bedroeg de gemiddelde steady-state spiegel 18,3 tot 100 ng/ml.

Xanax Retard tabletten
Na inname van Xanax Retard tabletten of Xanax tabletten is de biologische beschikbaarheid van alprazolam hetzelfde. Na Xanax Retard tabletten wordt alprazolam wel trager geabsorbeerd dan na Xanax tabletten. Hierdoor is de maximale plasmaconcentratie na een enkelvoudige dosering ongeveer de helft in vergelijking met eenzelfde dosis Xanax tabletten.
Na een enkelvoudige inname van de Xanax Retard in de avond, is de maximale plasmaconcentratie 30% hoger in vergelijking met de inname ’s ochtends, terwijl met Xanax tabletten geen circadiaanse cyclus optreedt.
De maximale plasmaconcentratie van alprazolam wordt tussen 5 en 11 uur na inname bereikt. Dit is te wijten aan het feit dat de plasmaconcentratie van alprazolam relatief constant blijft gedurende deze periode. De farmacokinetiek is lineair tot een dosis van 10 mg. De tabletformulering heeft geen invloed op het metabolisme en de eliminatie van alprazolam.
Na inname van Xanax Retard om de 12 uur of na inname van eenzelfde dosis Xanax tabletten verdeeld over 4 giften per dag, zijn de maximale en minimale concentraties tijdens steady-state hetzelfde.

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. De belangrijkste metabolieten in urine van alprazolam zijn α-hydroxy-alprazolam en een

benzofenonderivaat. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn α-hydroxy-alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam. Het benzofenonderivaat is nagenoeg inactief. De biologische activiteit van α-hydroxy-alprazolam is vergelijkbaar met die van alprazolam terwijl 4-hydroxy-alprazolam ongeveer 10x minder actief is. De plasmaspiegels van deze metabolieten zijn laag. Hun halfwaardetijd blijkt tot dezelfde grootte-orde te behoren als die van alprazolam. De metabolieten dragen daarom slechts in geringe mate bij aan de biologische activiteit van alprazolam. In vitro is alprazolam voor 70% gebonden aan serumproteïnen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten die gedurende 24 maanden alprazolam toegediend kregen, bleek een dosisgerelateerde toename in het aantal cataracten en van corneavascularisatie op te treden in respectievelijk wijfjes en mannetjes.
In een herhaalde-dosistoxiciteitsonderzoek (12 maanden) met hoge orale doses zijn convulsies bij honden waargenomen, waarvan sommige lethaal waren. Relevantie voor de mens is niet duidelijk.

Carcinogeniteitsonderzoek uitgevoerd op ratten en muizen heeft geen blijk gegeven van mogelijke carcinogeniteit.

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. De mogelijke betekenis van deze veranderingen voor de situatie bij de mens is niet duidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Xanax tabletten
Lactose, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, maiszetmeel, magnesiumstearaat, natriumdocusaat en natriumbenzoaat (E211). De tabletten 0,5 mg alprazolam bevatten eveneens erythrosinealuminiumlak (E127) als kleurstof.

Xanax Retard tabletten
Lactose, methylhydroxypropylcellulose, colloïdaal siliciumdioxide en magnesiumstearaat. Daarnaast bevatten de blauwe tabletten 0,5 mg en 2 mg indigotinealuminiumlak (E132) als kleurstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De Xanax tabletten 0,25 hebben een houdbaarheid van 2 jaar.
De Xanax tabletten 0,5 hebben een houdbaarheid van 3 jaar.
De Xanax Retard tabletten hebben een houdbaarheid van 2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C en buiten invloed van het licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Xanax 0,25, tabletten 0,25 mg en Xanax 0,5, tabletten 0,5 mg
30 tabletten in PVC blisterverpakking

Xanax Retard 0,5, tabletten met gereguleerde afgifte 0,5 mg;
Xanax Retard 1, tabletten met gereguleerde afgifte 1 mg;
Xanax Retard 2, tabletten met gereguleerde afgifte 2 mg.
30 tabletten met gereguleerde afgifte in een PVC stripverpakking

Alternatieve verpakkingen:
polyethyleenfles met droogmiddel
aluminiumfolie blisterverpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Healthcare Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

Xanax tabletten
De Xanax tabletten 0,25 en 0,5 zijn in het register ingeschreven onder respectievelijk RVG 14409 en 14410.

Xanax Retard tabletten
De Xanax Retard tabletten 0,5, 1 en 2 zijn in het register ingeschreven onder respectievelijk RVG 19886, 19887 en 19888.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning
Xanax tabletten: 1 november 1990
Xanax Retard tabletten: 12 december 1997

Datum van laatste verlenging
Xanax tabletten: 1 november 2015
Xanax Retard tabletten: 12 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2: 04 november 2024

NLD 24K01