1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam Viatris 0,25 mg, tabletten
Alprazolam Viatris 0,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,25 mg alprazolam.
Elke tablet bevat 0,5 mg alprazolam.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke 0,25 mg tablet bevat 92,77 mg lactosemonohydraat.
Elke 0,5 mg tablet bevat 92,47 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet bevat 0,1 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

0,25 mg tablet: witte, ovale tabletten met de inscriptie “AL breukstreep 0.25” op de ene zijde en “G” op de andere zijde.
0,5 mg tablet: roze, ovale tabletten met de inscriptie “AL breukstreep 0.5” op de ene zijde en “G” op de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende symptomatische behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen.

Alprazolam is alleen geïndiceerd bij ernstige angststoornissen, waardoor de patiënt niet meer kan functioneren of wordt blootgesteld aan extreme spanningen.

Net als bij alle benzodiazepinen dient de arts erop bedacht te zijn dat langdurig gebruik kan leiden tot afhankelijkheid bij patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (boven de leeftijd van 18 jaar)
De gebruikelijke dosering voor gegeneraliseerde angststoornissen is driemaal per dag 0,25 tot 0,5 mg. Indien nodig mag de dosering met tussenpozen van 3 of 4 dagen verhoogd worden tot een maximum van 3 mg per dag.

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.

Bij oudere patiënten dient de behandeling te worden begonnen met een lage startdosering van 0,25 mg twee tot driemaal per dag. De dosis mag geleidelijk worden verhoogd met maximaal 0,5 mg om de drie dagen.

Voor lichamelijk forse oudere patiënten dient een maximale dosering van 1,5 mg per dag te worden aangehouden.

Voor tengere oudere patiënten geldt een maximale dosering van 0,75 mg per dag.

Verzwakte patiënten of patiënten met een verstoorde lever- en/of nierfunctie
Bij door ziekte verzwakte patiënten of patiënten met een verstoorde lever- en/of nierfunctie is het eveneens noodzakelijk voorzichtig te doseren. Hier wordt eveneens aangeraden de lagere maximumdosis van 0,75 tot 1,5 mg per dag aan te houden, afhankelijk van de ernst van de verzwakking of de functievermindering.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van alprazolam bij kinderen en jongvolwassenen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld en daarom wordt het gebruik van alprazolam niet aanbevolen.

Belangrijk advies met betrekking tot de toediening
De optimale dosering dient te worden gebaseerd op de ernst van de symptomen en de respons van de patiënt. De laagste dosis waarmee de symptomen beheerst worden, dient te worden toegepast. De dosering dient voorzichtig te worden verhoogd, waarbij, indien noodzakelijk, de avonddosering vóór de dagdosering verhoogd dient te worden.

In het algemeen zijn lagere doseringen vereist bij patiënten die niet eerder psychotrope middelen hebben gebruikt of patiënten met chronisch alcoholmisbruik in de anamnese.

Stoppen van de behandeling
De behandeling dient geleidelijk afgebouwd te worden. Dit is vooral van belang wanneer er sprake was van langdurige behandeling, in welk geval het optreden van onthoudingsverschijnselen waarschijnlijker is. 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.

Duur van de behandeling
De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt dient regelmatig gecontroleerd te worden en de noodzaak van voortzetting van de behandeling moet worden geëvalueerd, vooral wanneer de patiënt vrij van symptomen is.

De behandeling mag over het algemeen niet langer duren dan 8 tot 12 weken in totaal, inclusief de afbouwperiode.

In enkele gevallen kan overschrijding van de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn. Wanneer dit het geval is, mag dit alleen gebeuren na herbeoordeling van de toestand van de patiënt en onderzoek door een specialist.

Patiënten dienen voorafgaand aan de behandeling erop gewezen te worden dat de behandeling van beperkte duur zal zijn, dat de dosering bij stoppen van de behandeling wordt afgebouwd en dat "rebound"-verschijnselen kunnen optreden (zie rubriek 4.4).

Het risico op afhankelijkheid kan toenemen naar gelang de dosis en de duur van de behandeling. De laagst mogelijke effectieve dosis en duur dient gebruikt te worden en de noodzaak voor een voortgezette behandeling moet regelmatig beoordeeld worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening
Alprazolam Viatris tabletten zijn bestemd voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Alprazolam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof, benzodiazepinen 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 apneu syndroom of ernstige leverinsufficiëntie.
Acute vergiftiging veroorzaakt door alcohol of andere CNS-actieve stoffen.
Acuut nauwe kamerhoekglaucoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden:
Gelijktijdig gebruik van alprazolam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Door deze risico's moet het gelijktijdig gebruik van sederende middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals alprazolam met opioïden alleen overwogen worden bij patiënten waarvoor alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer besloten wordt om alprazolam tabletten gelijktijdig voor te schrijven met opioïden, moet de laagste effectieve dosis gebruikt worden en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie ook het doseringsadvies in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt daarom sterk aangeraden om patiënten en hun verzorgers (waar van toepassing) te informeren dat zij letten op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie
Na herhaaldelijk gebruik kan na enige weken enig verlies van de hypnotische werking van benzodiazepinen optreden.

Afhankelijkheid
Het gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid met deze producten. De kans op afhankelijkheid wordt verhoogd met toenemende dosering en behandelingsduur; de kans is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik of met uitgesproken persoonlijkheidsstoornissen.
Geneesmiddelafhankelijkheid kan optreden bij therapeutische doseringen en/of in patiënten zonder een geïndividualiseerde risicofactor. Er is een verhoogd risico op geneesmiddelafhankelijkheid met een gecombineerd gebruik van verschillende benzodiazepinen, ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie. Misbruik is een bekend risico van alprazolam en andere benzodiazepinen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van misbruik of afhankelijkheid tijdens de behandeling met alprazolam. Alprazolam kan worden misbruikt. Er zijn sterfgevallen gemeld in verband met overdosering wanneer alprazolam samen met andere CZS-depressiva, waaronder opioïden, andere benzodiazepinen en alcohol, werden misbruikt. Er dient rekening gehouden te worden met deze risico's bij het voorschrijven en verstrekken van alprazolam. Deze risico's kunnen worden verminderd door de laagst mogelijke effectieve dosis toe te dienen aan patiënten en hen te adviseren over het bewaren en op de juiste manier weggooien van ongebruikte geneesmiddelen (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9).

Zodra er sprake is van fysieke afhankelijkheid, dan gaat abrupt stoppen van de behandeling gepaard met onttrekkingssymptomen zoals dystonie, slaapproblemen, hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwarring en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen zich voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen, maag- en spierkrampen, braken, zweten, beven en toevallen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Rebound angst
Bij het staken van de behandeling met dit middel kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die leiden tot een behandeling met een benzodiazepine in verhevigde vorm terugkomen. Het kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Omdat de kans op onthoudingsverschijnselen verschijnselen/ rebound verschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, wordt aanbevolen om de dosering geleidelijk te verminderen.

Amnesie
Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Omdat dit verschijnsel meestal enkele uren na inname van het middel optreedt, is het belangrijk dat patiënten een onafgebroken slaap hebben van 7-8 uur om het risico op amnesie te verlagen.

Psychiatrische en paradoxale reacties
Het is bekend dat bij toepassing van benzodiazepinen reacties als rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, woedeaanvallen, wanen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere nadelige invloeden op het gedrag kunnen optreden. Indien deze verschijnselen optreden, dient de toediening van het geneesmiddel gestaakt te worden. Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

Uiterste voorzichtigheid dient in acht genomen te worden, indien benzodiazepinen voorgeschreven worden aan personen met een persoonlijkheidsstoornis.

Specifieke patiëntgroepen

Patiënten met respiratoire insufficiëntie
Bij chronische respiratoire insufficiëntie is voorzichtigheid geboden. Een lagere dosering wordt aanbevolen wegens het risico op ademhalingsdepressie en apneu.

Patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen
Voorzichtigheid is geboden als patiënten met een verminderde nier- of een milde tot matige leverfunctie worden behandeld. De dosering dient te worden verlaagd. Benzodiazepinen dienen niet te worden toegepast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien deze de ontwikkeling van encefalopathie kunnen bespoedigen.

Ouderen en verzwakte patiënten
Benzodiazepinen en aanverwante producten dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij ouderen, vanwege het risico van sedatie en/of musculoskeletale zwakte die valpartijen kunnen bevorderen, vaak met ernstige gevolgen in deze populatie. 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).

Pediatrische patiënten
Alprazolam wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en jongvolwassenen omdat de veiligheid en werkzaamheid ervan nog niet is vastgesteld.

Patiënten met psychosen

Alprazolam wordt afgeraden als eerste keus voor behandeling van psychotische patiënten.

Patiënten met 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 Viatris dient voorzichtig gebruikt te worden en de voorgeschreven hoeveelheid dient beperkt te worden bij patiënten met tekenen en symptomen van een depressieve aandoening of zelfmoordneigingen. Gevallen van hypomanie en manie zijn gemeld bij deze patiënten bij behandeling met alprazolam.

Alcohol/drugsverslaving
Benzodiazepinen dienen met uiterste voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- of drugsmisbruik (zie rubriek 4.5).

Sedatie
Alprazolam kan sedatie veroorzaken. Dit effect wordt versterkt door alcohol (zie rubrieken 4.5 en 4.7).

Behandelingsduur
De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), maar dient niet langer te zijn dan 8 tot 12 weken, inclusief de afbouwperiode. Verlenging van deze periodes mag niet plaatsvinden zonder herevaluatie van de situatie.

Het is verstandig om de patiënt aan de start van de behandeling in te lichten over de korte behandelingsduur en hem/haar uit te leggen hoe de dosering langzaam wordt afgebouwd. Daarbij is het belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de mogelijkheid van rebound symptomen als de behandeling gestopt wordt, zodat de angst hiervoor minimaal zal zijn wanneer ze optreden tijdens het afbouwen. Er zijn aanwijzingen dat, wanneer het kortwerkende benzodiazepinen zijn, de ontwenningsverschijnselen zich manifesteren binnen het doseringsinterval en in het bijzonder als de dosering hoog is.

Indien lang werkende benzodiazepinen worden gebruikt, is het belangrijk om te waarschuwen tegen het veranderen van de behandeling naar kortdurende benzodiazepinen, omdat ontwenningsverschijnselen zich kunnen voordoen.

Lactose
Alprazolam Viatris tabletten bevatten lactosemonohydraat (zie rubriek 2). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Natriumbenzoaat
Dit middel bevat 0,1 mg natriumbenzoaat per tablet.
Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alcohol en andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel

Benzodiazepinen produceren een additioneel effect wanneer ze gelijktijdig wordt toegediend met alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel. Gelijktijdige inname met alcohol wordt afgeraden.

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

Alprazolam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken. Versterking van de onderdrukkende werking op het centrale zenuwstelsel kan optreden bij toediening in combinatie met antipsychotica (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, sommige antidepressiva, opioïden, anti-epileptica en sedatieve H1-antihistaminica. Het sedatieve effect wordt eveneens versterkt door hypnotica, anti-epileptica, anesthetica en clonidine.

Opioïden:
Gelijktijdig gebruik van sederende middelen zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals alprazolam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, door het toegevoegde CZS-dempende effect. De dosis en de duur van het gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

Combinatie met clozapine geeft een verhoogd risico op ademhalings- en/of hartstilstand omdat het de hoeveelheid alprazolam verhoogd. Het is onduidelijk of door een dosis aanpassingen ademhalings- en/of hartstilstand kan worden voorkomen.

Bij narcotische analgetica kan eveneens potentiëring van euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

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

Indien Alprazolam Viatris gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4 remmers zoals bepaalde antimycotica (ketoconazol, itraconazol, posaconazol of voriconazol), proteaseremmers of sommige macroliden (erytromycine, claritromycine, telitromycine), dan is voorzichtigheid geboden en zal een substantiële verlaging van de dosering in ogenschouw genomen dient te worden.

<u>Anti-epileptica</u>
De omloopsnelheid van alprazolam wordt verhoogd door carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en andere stoffen die CYP3A4 induceren. Gelijktijdige toediening van dergelijke stoffen kunnen de therapeutische werking van alprazolam verminderen.

Stoffen die bepaalde leverenzymen remmen (met name cytochroom CYP 3A4), zoals cimetidine, claritromycine, clozapine, diltiazem, erytromycine, fluoxetine, fluvoxamine, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir en grapefruitsap, kunnen de concentratie van alprazolam verhogen en de werking ervan versterken. Uit gegevens van klinische studies met alprazolam, in-vitro studies met alprazolam en klinische studies met geneesmiddelen die op dezelfde manier worden gemetaboliseerd als alprazolam, blijkt dat er verschillende soorten interacties en mogelijke interacties met alprazolam en diverse middelen zijn. Gebaseerd op de ernst van de interactie en het soort gegevens dat beschikbaar is, kunnen de volgende aanbevelingen worden gedaan:

Een verhoging van de steady-state plasmaspiegels van imipramine en desimipramine werd gemeld bij gelijktijdige toediening met alprazolam.

Een dosisvermindering van alprazolam dient overwogen te worden bij gelijktijdige toepassing van nefazodon, fluvoxamine cimetidine en met grapefruitsap, aangezien de halfwaardetijd van alprazolam in combinatie met deze farmaca wordt verlengd.

Bij combinatie van alprazolam met fluoxetine, propoxyfeen, orale anticonceptiva, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine en troleandomycine is voorzichtigheid geboden.

Interacties met HIV-proteaseremmers
Interacties tussen HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Lage doseringen van ritonavir resulteerden in een grote verstoring van de klaring van alprazolam, verlengden de halfwaardetijd van alprazolam en versterkten het klinisch effect. Wanneer de blootstelling aan ritonavir echter wordt verlengd, wordt de remming van de klaring tenietgedaan door CYP 3A inductie. Ter voorkoming van deze interactie is het nodig de dosering aan te passen of de behandeling met alprazolam te stoppen.

Digoxine
Verhogingen van de plasma digoxine concentratie zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van 1 mg alprazolam per dag, vooral bij ouderen (> 65 jaar). Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met alprazolam en digoxine moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op symptomen van digoxine toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Alprazolam mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Een grote hoeveelheid aan data vanuit cohortstudies toont aan dat blootstelling aan benzodiazepinen in het eerste trimester van de zwangerschap niet wordt geassocieerd met een verhoogd risico op grote aangeboren misvormingen. Echter, alprazolam veroorzaakt vermoedelijk ernstige aangeboren afwijkingen bij toediening in het eerste trimester. Bovendien hebben verschillende oudere, gecontroleerde epidemiologische studies een verhoogd risico op orale spleten (lip en/of gehemelte) aangetoond. De gegevens tonen aan dat het risico op een baby met een orale spleet na blootstelling aan benzodiazepinen via de moeder minder is dan 2/1000 vergeleken met een verwachtte kans op zulke defecten van ongeveer 1/1000 in de algemene bevolking.

Een vermindering van actieve bewegingen en een variabiliteit in de hartslag van de foetus is aangetoond bij behandeling met hoge dosering benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Wanneer alprazolam, vanwege uit medische noodzaak wordt toegediend in de latere stadia van de zwangerschap kan, zelfs bij lagere doseringen, het *floppy infant syndroom* (bijvoorbeeld axiale hypotonie, zuigproblemen) voorkomen, wat kan leiden tot een slechte gewichtstoename. Deze verschijnselen zijn reversibel, maar kunnen 1 tot 3 weken duren, afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel. Bij hoge doseringen kan respiratoire depressie of apneu en hypothermie optreden bij de pasgeborene. Bovendien kunnen, neonatale ontwenningsverschijnselen met overdreven prikkelbaarheid, agitatie en tremor een paar dagen na de geboorte optreden, zelfs als er geen *floppy infant syndrome* wordt waargenomen. Het optreden van de ontwenningsverschijnselen na de geboorte zijn afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel.

Wanneer de behandeling met Alprazolam Viatris nodig is tijdens de latere fases van de zwangerschap, dan dienen hoge doseringen te worden vermeden en dient de pasgeborene te worden geobserveerd op ontwenningsverschijnselen en/of *floppy infant syndrome*.

Borstvoeding

Alprazolam wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Het gebruik van Alprazolam Viatris wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

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

Sedatie, amnesie, concentratie- en spierfunctiestoornissen kunnen een nadelige invloed hebben op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor dit risico en te worden geadviseerd om tijdens de behandeling af te zien van autorijden en het gebruik van machines. Deze effecten worden versterkt door alcohol. Wanneer er sprake is van een ontoereikende slaapduur, kan de kans op verminderde waakzaamheid toegenomen zijn (zie rubriek 4.5).

4.8. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking is slaperigheid, wat voorkomt bij 10 % van de gebruikers maar wordt gewoonlijk verminderd na enkele dagen of dosisverlaging.

De volgende bijwerkingen zijn aangetoond en gerapporteerd tijdens behandeling met alprazolam, met de volgende frequenties:
Zeer vaak (≥1/10); Vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1,000 tot <1/100); zelden (≥1/10,000 tot <1/1,000); zeer zelden (<1/10,000), onbekend (frequentie kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Infectie- en parasitaire aandoeningen	vaak	bovenste luchtweginfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	soms	verhoogde kans op blauwe plekken
	niet bekend	agranulocytose
Endocriene aandoeningen	niet bekend	hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingstoornissen	vaak	verminderde eetlust, toegenomen eetlust
Psychische aandoeningen	zeer vaak	prikkelbaarheid, depressie[1], slaapstoornissen
	vaak	toegenomen of afgenomen libido, depersonalisatie, slapeloosheid, nervositeit, derealisatie, angst, verwardheid, desoriëntatie, depressieve mentale toestand, angst.
	soms	beïnvloed dromen, agitatie, spraakzaamheid, impulsiviteit, woede, agressie, hallucinaties, manie, psychomotore retardatie, nachtmerries, rusteloosheid, bradyfrenie, euforie, anhedonie, anorgasmie, affectieve stoornissen, paniek stoornissen, afhankelijkheid
	Niet bekend	paradoxale geneesmiddel reacties[2], vijandigheid, hypomanie, abnormaal denken, overmatige waakzaamheid, verandering in libido, geneesmiddelenmisbruik*

Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	hoofdpijn, slaperigheid, geheugenstoornis, duizeligheid, dysartrie, ataxie, sedatie
	vaak	paresthesie, dyskinesie, abnormale coördinatie, tremor, evenwichtsstoornissen, moeilijkheden met concentratie, hypersomnie, loomheid
	soms	syncope, amnesie[3], ,toevallen, onhandigheid, smaakstoornissen, partiële aanvallen, stupor
	niet bekend	acathisie, cognitieve stoornissen, vasomotorische stoornissen, autonome aanvallen, dystonie, hyperactiviteit
Oogaandoeningen	vaak	wazig zien
	onbekend	dubbel zien, visuele stoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	tinnitus
Hartaandoeningen	vaak	palpitaties
	niet bekend	tachycardie
Vasculaireaandoeningen	vaak	opvliegers
	niet bekend	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastenumaandoeningen	vaak	verstopte neus, hyperventilatie
	niet bekend	respiratoire obstructie
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	droge mond, obstipatie
	vaak	toegenomen speekselvloed, braken, abdominale klachten, diarree, misselijkheid, buikpijn
	niet bekend	verminderde speekselvloed
Lever- en galaandoeningen	niet bekend	abnormale leverfunctie, geelzucht, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	hyperhidrose, dermatitis, pruritus
	soms	huiduitslag
	niet bekend	allergische huidreacties, angio-oedeem, lichtgevoeligheid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	spiertrekkingen, spierspasmen, rugpijn, artralgie, myalgie
	soms	spierstijfheid, spierzwakte, pijn in de extremiteiten
	niet bekend	abnormale spierspanning
Nier- en urinewegaandoeningen	soms	incontinentie, enuresis, pollakiurie
	niet bekend	urineretentie, moeilijk urineren
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	seksuele disfunctie
	soms	ejaculatiestoornissen, erectiele dysfunctie, menstruele aandoeningen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zeer vaak	fatigue
	vaak	oedeem, asthenie, pijn op de borst
	soms	abnormaal gevoel, verstoorde loop, dronken gevoel, nerveus gevoel / gespannen, ontspannen gevoel, kater, griepachtige symptomen, gevoelens van onwerkelijkheid, slaap traagheid, dorst,

		geneesmiddelenontwenningssyndroom*
	onbekend	gevoel van warmte, perifeer oedeem
Onderzoeken	vaak	gewichtstoename, gewichtsverlies
	soms	verhoogde bilirubine
	niet bekend	verhoogde intra-oculaire druk
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	risico op verkeersongelukken
	soms	vallen, verwondingen aan de extremiteiten, overdosis

*Bijwerking die na het op de markt brengen werd gemeld

Gebruik van alprazolam (zelfs bij therapeutische doseringen) kan leiden tot de ontwikkeling van fysieke afhankelijkheid: het stopzetten van de therapie kan resulteren in ontwennings- of rebound verschijnselen. Psychische afhankelijkheid komt ook voor. Misbruik van benzodiazepinen is gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Als de behandeling abrupt wordt gestopt, kan dit leiden tot milde dysforie, slaapstoornissen en epileptische aanvallen.

[1]Depressie: een al bestaande depressie kan manifest worden tijdens benzodiazepinegebruik.

[2]'Paradoxale' geneesmiddel reacties: Het is bekend dat reacties als rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, woedeaanvallen, wanen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere nadelige gedragseffecten kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepinen of daaraan verwante middelen. Dit komt vaker voor bij ouderen.

[3]Amnesie: anterograde amnesie kan optreden bij gebruik in therapeutische doseringen. Het risico is groter naarmate de dosering hoger is. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie ook rubriek 4.4).

Nadelige gedragseffecten: in veel van de meldingen van spontane bijwerkingen gebruikte de patiënt gelijktijdig andere geneesmiddelen die op het centraal zenuwstelsel werken en/of was er sprake van onderliggende psychiatrische aandoeningen. Patiënten met een borderline-persoonlijkheidsstoornis en geschiedenis van gewelddadig of agressief gedrag, of alcohol- of geneesmiddelenmisbruik lopen meer risico. Gevallen van geïrriteerdheid, vijandigheid en dwangmatige gedachten zijn gemeld na het stoppen van de alprazolambehandeling bij patiënten met een posttraumatische stress-stoornis.

Ontwenningsverschijnselen: ontwenningsverschijnselen kunnen optreden na snel afbouwen of abrupt stoppen van benzodiazepines, waaronder alprazolam. Dit kan variëren van milde dysforie en slapeloosheid tot een ernstig syndroom, met buik- en spierkrampen, braken, zweten, tremor en convulsies. Daarnaast traden ook onttrekkingstoevallen op nadat de alprazolambehandeling snel afgebouwd was of abrupt was gestaakt.

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

Zoals met andere benzodiazepinen is een overdosering niet levensbedreigend, tenzij er sprake is van gelijktijdige inname van andere centraal depressieve stoffen (met inbegrip van alcohol).

Bij de behandeling van een overdosering met ieder geneesmiddel moet men steeds aan de mogelijkheid denken dat er verscheidene middelen zijn ingenomen.

In alle gevallen van overdosering dienen ademhaling, pols en bloeddruk te worden bewaakt en, indien nodig, te worden ondersteund met algemene maatregelen. Intraveneuze vloeistoffen kunnen worden toegediend en de luchtwegen dienen te worden vrijgehouden.

Bij overdosering met orale benzodiazepines dient braken (binnen een uur) te worden opgewekt of, als de patiënt buiten bewustzijn is, dient maagspoeling te worden uitgevoerd onder bescherming van de luchtweg. Als maaglediging geen voordelen biedt, dient geactiveerde kool te worden gegeven ter vermindering van de absorptie en, wanneer nodig, moet worden achtergelaten in de maag en braken moet niet worden opgewekt en een laxeermiddel kan worden geven.

Speciale aandacht dient onder intensive care te worden besteed aan de respiratoire en cardiovasculaire functies.

Uit dierproeven is gebleken dat geforceerde diurese of hemodialyse waarschijnlijk van weinig nut is bij de behandeling van overdosering en moet daarom niet worden toegepast.

Overdosering met benzodiazepinen openbaart zich meestal door verschillende mate van depressie van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, mentale verwarring en lethargie. In ernstiger gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum. Flumazenil kan worden gebruikt als aanvulling op de behandeling van respiratoire en cardiovasculaire effecten als gevolg van overdosering, hoewel de antagonistische werking van flumazenil op de effecten van benzodiazepinen neurologische stoornissen kan opwekken (convulsies).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, benzodiazepine derivaten.
ATC-code: N05BA12.

Alprazolam is een triazalobenzodiazepine.

Benzodiazepinen potentiëren de activiteit van de GABA-receptor, waardoor de functie van het zenuwstelsel geremd wordt.

Alprazolam bezit sederende, hypnotische en anxiolytische eigenschappen. Bovendien heeft het anticonvulsieve en centraal werkende spierrelaxerende eigenschappen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt alprazolam snel geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Na één tot twee uur worden de maximale plasmaspiegels bereikt.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van alprazolam bedraagt 70 tot 80%. Het wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd tot α-hydroxyalprazolam en een benzofenonderivaat.

Biotransformatie

De hydroxymetabolieten bezitten enige farmacologische activiteit. Over α-hydroxyalprazolam is gemeld dat deze ten minste de helft van de activiteit van alprazolam bezit. De plasmaspiegels zijn echter laag.

Eliminatie
Alprazolam wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine, onveranderd en als metabolieten.

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd bedraagt 10 tot 12 uur. Eliminatie verloopt langzamer bij oudere patiënten en er is een variatie van 6,3 uur tot 26,9 uur gemeld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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, wat 500 keer hoger is dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg/dag.

Tijdens een twee jarig carcinogeniciteitsonderzoek met alprazolam werd geen spoor van carcinogeen potentieel opgemerkt bij ratten bij doses tot 30 mg/kg/dag (150 keer hoger dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg/dag) nog bij muizen bij doses tot 10 mg/kg/dag (50 keer hoger dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg/dag).

Alprazolam heeft geen nadelige invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten tot de hoogste geteste dosis van 5 mg/kg, wat 25 keer hoger is dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg/dag), maar bij toediening aan drachtige dieren in relatief hoge doseringen kan het enige vertraging in de foetale ontwikkeling veroorzaken. Wanneer ratten oraal werden behandeld met alprazolam 3, 10 en 30 mg/kg/dag (15 tot 150 keer hoger dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg/dag s) gedurende 2 jaar, werd een tendens vastgesteld van een dosisafhankelijke verhoging van de incidentie van cataract (vrouwelijke ratten) en corneale vascularisatie (mannelijke ratten). Deze letsels traden pas 11 maanden na behandeling op.

Toevallen zijn waargenomen tijdens toxiciteitstudies met honden gedurende een periode van 12 maanden bij herhaalde dosering en hoge orale doses, in sommige gevallen waren deze toevallen fataal. De relevantie bij de mens werd niet vastgesteld

Prenatale blootstelling van muizen en ratten aan benzodiazepinen, met inbegrip van alprazolam, is in verband gebracht met gedragsveranderingen in hun latere leven. De mogelijke betekenis van deze veranderingen voor de toepassing bij de mens is niet duidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Natriumbenzoaat
Docusaatnatrium
Polyvidon
Colloïdaal siliciumdioxide
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Indigotine carmine (E132) (alleen in 0,5 mg tablet)
Erytrosine (E127) (alleen in 0,5 mg tablet)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25ºC.

In oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polypropyleenflacons met verzegelde polyethyleen dop.
Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84 of 100 tabletten.

0,25 mg tabletten
Doorzichtige PVC/PVdC/aluminiumfolie blisters.
Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 100, en geperforeerde eenheidsdosisblisters van 30 x 1 tabletten

0,5 mg tabletten
Doorzichtige of groene PVC/aluminiumfolie blisters.
Verpakkingsgrootten: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 100, en geperforeerde eenheidsdosisblisters van 30 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

Alprazolam Viatris 0,25 mg, tabletten: RVG 20953
Alprazolam Viatris 0,5 mg, tabletten: RVG 20954

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

Datum van de eerste verlening: 5 december 1997
Verlenging van de vergunning: 11 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 22 oktober 2025