

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam-ratiopharm 0,25 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 0,25 mg alprazolam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 97,32 mg lactosemonohydraat

Elke tablet bevat 0,12 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, langwerpige tablet met breukstreep, lengte ongeveer 10 mm.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van angst.

Alprazolam uitsluitend gebruiken als de aandoening ernstig of invaliderend is, of indien de patiënt als gevolg van de stoornis buitensporig lijdt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De noodzaak voor de behandeling met alprazolam en de juiste dosering dienen periodiek voor iedere patiënt opnieuw te worden geëvalueerd. De totale behandelingsduur dient niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de afbouwperiode. In bepaalde situaties kan een langere behandelingsperiode noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na een herevaluatie van de toestand van de patiënt.

De optimale dosis van alprazolam dient individueel te worden vastgesteld op basis van de ernst van de symptomen en de reactie van de patiënt.

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 2

Over het algemeen kunnen bij de meeste patiënten de symptomen van angst effectief worden behandeld met een dosering van 0,5 mg tot 3 mg per dag, verdeeld over meerdere giften. De maximale dosis van 3 mg per dag mag onder geen beding worden overschreden. In het algemeen zullen chronische alcoholisten en patiënten die niet eerder psychotrope middelen hebben genomen lagere doses nodig hebben dan patiënten die reeds werden behandeld met kalmerende middelen, antidepressiva of hypnotica. Om ataxie en oversedatie te voorkomen is het aan te raden de laagste effectieve dosis te gebruiken. Indien bijwerkingen optreden, dient de dosis verlaagd te worden. Bij verhoging van de dosis, dient eerst de avond dosering te worden verhoogd vóór de dosis overdag.

Volwassenen

Startdosering : 0,25 mg tot 0,5 mg driemaal per dag.

Zonodig de dosis verhogen met intervallen van 3-4 dagen naar:

Onderhoudsdosering : 0,5 mg tot maximaal 3 mg per dag verdeeld over meerdere giften.

Ouderen, verzwakten, of patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen

In oudere patiënten treden een verminderde klaring van het geneesmiddel en – zoals bij andere benzodiazepines – een verhoogde gevoeligheid voor het geneesmiddel op.

Startdosering : 0,25 mg twee- tot driemaal per dag;

Zonodig en indien de ziekte het toelaat de dosis verhogen met intervallen van 3-4 dagen naar:

Onderhoudsdosering : maximaal 1,5 mg per dag verdeeld over meerdere giften

Voor fysiek zwakke oudere patiënten, of voor verzwakte patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen wordt een lagere dosering (0,75 mg per dag) aanbevolen.

Pediatrische populatie

Veiligheid en werkzaamheid van alprazolam zijn niet vastgelegd bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar oud; daarom wordt het gebruik van alprazolam niet aanbevolen.

Wijze van toedienen.

Tabletten voor oraal gebruik

Tabletten dienen met voldoende vloeistof te worden ingenomen.

Staken van de behandeling

De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd. Het is raadzaam de dagelijkse dosis van alprazolam te verminderen met maximaal 0,5 mg om de drie dagen. Bij sommige patiënten kan het zelfs nodig zijn de dosis nog trager af te bouwen.

4.3 Contra-indicaties

Myasthenia gravis.

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 3

Overgevoeligheid voor alprazolam, andere benzodiazepines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen van de tablet.

Ernstige respiratoire insufficiëntie.

Slaap apnoe syndroom.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Acute intoxicatie veroorzaakt door alcohol of andere CNS-actieve stoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Specifieke patiëntengroepen

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van alprazolam is niet onderzocht bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar. Daarom is het gebruik van alprazolam niet aanbevolen.

Voorzichtigheid is aanbevolen bij de behandeling met patiënten met een verminderde nierfunctie of een mild tot matig verminderde leverfunctie.

Benzodiazepinen en gerelateerde middelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten vanwege het risico op verdoving en/of spierverslapping waardoor de kans op vallen verhoogd, vaak met ernstige consequenties in deze patiëntengroep.

Het is aanbevolen om het algemene principe om de laagste werkzame dosis bij ouderen en/of verzwakte patiënten te gebruiken om zo de ontwikkeling op ataxie of overdosering te voorkomen (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met chronische respiratoire aandoeningen moet een lagere dosis worden toegediend vanwege de mogelijkheid op respiratoire depressie.

Benzodiazepinen is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, omdat benzodiazepinen de ontwikkeling van hepatische encefalopathie kunnen stimuleren.

Benzodiazepinen zijn niet werkzaam voor de primaire behandeling van psychosen. In een aantal gevallen zijn manische perioden voorgekomen bij patiënten met latente depressie.

Benzodiazepinen moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van alcohol- en drugsmisbruik (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met ernstige depressies of angst geassocieerd met depressie moeten benzodiazepinen of benzodiazepine-achtige middelen niet alleen worden gebruikt om depressie te behandelen, omdat zij de kans op suïcide kunnen verhogen. Daarom moet alprazolam met voorzichtigheid worden gebruikt en

ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 4

de voorgeschreven hoeveelheid moet gelimiteerd worden bij patiënten die symptomen hebben van een depressieve aandoening of suïcidale gedachten.

Tolerantie

Enig verlies van de hypnotische werking van benzodiazepinen kan voorkomen bij herhaald gebruik gedurende een aantal weken.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines kan leiden tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van deze middelen. Deze kans hierop is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- en drugsmisbruik. Farmaco-afhankelijkheid kan voorkomen bij therapeutische doses en/of bij patiënten zonder geïndividualiseerde risicofactoren. Er is een verhoogde kans op farmaco-afhankelijkheid bij het gecombineerde gebruik van verschillende benzodiazepinen ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie. Gevallen van misbruik zijn ook voorgekomen.

Als afhankelijkheid eenmaal is ontwikkeld zal het abrupt stoppen van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssymptomen. Deze kunnen bestaan uit hoofd- en spierpijn, extreme angst en spanning, slaapstoornissen, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen doen zich de volgende symptomen voor: depersonalisatie, derealisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen. Onthoudingsverschijnselen kunnen enige dagen na het stoppen van de behandeling optreden.

Rebound angst

Bij het staken van een behandeling met alprazolam kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen, die eerder leidden tot de behandeling, in versterkte mate terugkeren. Het syndroom kan gepaard gaan met stemmingswisselingen, angst, slapeloosheid en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen dan wel rebound symptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen (uitsluipen).

Behandelingsduur

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), maar mag niet langer dan 8-12 weken, inclusief een zogenaamde "uitsluipperiode". Het langer gebruiken dan deze periode moet niet gedaan worden zonder herevaluatie van de situatie.

Het kan belangrijk zijn de patiënt bij aanvang van behandeling er op te wijzen dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en om goed uit te leggen hoe de dosering geleidelijk verminderd zal worden. Het is belangrijk de patiënten op het optreden van 'rebound'-verschijnselen voor te bereiden om ongerustheid zoveel mogelijk te voorkomen, mochten deze verschijnselen zich voordoen bij het afsluiten van de behandeling. Er zijn aanwijzingen dat bij benzodiazepines met een korte halfwaardetijd ontwenningssymptomen kunnen optreden binnen een doseringsinterval, met name wanneer er hoog

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 5

gedoseerd wordt. Indien benzodiazepines met een lange halfwaardetijd worden gebruikt, is het van belang erop te wijzen dat beter niet naar een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd kan worden overgegaan, aangezien ontweningsverschijnselen kunnen optreden.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Deze aandoening komt meestal na verscheidene uren voor nadat het product is ingenomen (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische en paradoxale reacties

Bijwerkingen zoals onrust, opwinding, prikkelbaarheid, agressie, delusies, woede-aanvallen, nachtmerries, versterkte slapeloosheid, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag, oneiroïd delirium en andere gedragsstoornissen kunnen optreden bij het gebruik van benzodiazepinen. Als dit voorkomt dient het gebruik van het geneesmiddel te worden beëindigd. Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en oudere patiënten.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdige gebruik van Alprazolam Ratiopharm en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam Ratiopharm, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Alprazolam Ratiopharm, 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).

Hulpstoffen

Lactose

De tabletten bevatten lactose. Patiënten die lijden aan erfelijke vormen van galactoseintolerantie, Lapp lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel daarom niet te gebruiken.

Natriumbenzoaat

Dit middel bevat 0,12 mg natriumbenzoaat per tablet. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Natrium

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

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 6

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepinen hebben een versterkte werking wanneer deze gelijktijdig worden gebruikt met alcohol of middelen die het zenuwstelsel onderdrukken.

Gelijktijdig gebruik met alcohol is niet aanbevolen.

Speciale zorg moet gegeven worden aan middelen die de ademhaling onderdrukken zoals opioïden (analgetica, antitussiva, substitutiebehandelingen), voornamelijk bij ouderen.

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Alprazolam Ratiopharm 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).

Alprazolam moet met zorg gebruikt worden wanneer het gecombineerd wordt met andere middelen die het zenuwstelsel onderdrukken. Vergroting van de centrale onderdrukking kan voorkomen in gevallen van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, sommige antidepressiva, opioïden, anticonvulsiva, anasthetica en sedatieve H1-antihistaminica.

Bij gelijktijdig gebruik met opioïden kan echter ook een potentiëring van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

Farmacokinetische interacties kunnen voorkomen wanneer alprazolam toegediend wordt met een geneesmiddel dat het hepatische enzym CYP3A4 inhibeert door stijgende plasmawaarden van alprazolam.

Het gelijktijdig toedienen van alprazolam met krachtige CYP3A4-remmers zoals azolantischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), proteaseremmers, nefazodon, fluvoxamine, fluoxetine, dextropropoxyfen, cimetidine, orale contraceptiva, sertraline, diltiazem of sommige macroliden (erytromycine, claritromycine, telitromycine en troleandomycine) moet met zorg worden gedaan en een substantiële dosisverlaging is aanbevolen.

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

Carbamazepine: op grond van farmacokinetische interactie kan een verminderd effect van alprazolam optreden bij patiënten die carbamazepine gebruiken (CYP3A4 inductor). De plasma alprazolam concentratie in de eliminatiefase is afhankelijk van bepaalde leverenzymen betrokken bij het metabolisme (in het bijzonder CYP 3A4) en wordt verlaagd

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 7

door geneesmiddelen die deze enzymen induceren.

Spierverslappers: men dient bedacht te zijn op een toename van het spierverslappende effect wanneer alprazolam gebruikt wordt tijdens een therapie met een spierverslapper, vooral gedurende het begin van een behandeling met alprazolam.

Clozapine: met clozapine bestaat een verhoogd risico op ademhalings- of hartstilstand.

Imipramine en desipramine: 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.

Warfarine: beïnvloeding van de protrombinetijden en de warfarineplasmaspiegels kon niet worden vastgesteld.

Sint Janskruid: Langdurig gebruik van Sint Janskruid kan de klinische werkzaamheid van alprazolam verminderen. Wanneer plotseling gestopt wordt met de behandeling met Sint Janskruid kunnen symptomen van overdosering van alprazolam optreden.

Geen interactie werd vastgesteld met propranolol en disulfiram. Stoffen die CYP3A4 kunnen veroorzaken (bv. rifampicine, phenytoïne), kunnen het effect van alprazolam verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Een grote hoeveelheid gegevens die gebaseerd zijn op cohortonderzoeken tonen aan dat blootstelling aan benzodiazepinen in het eerste trimester van de zwangerschap niet geassocieerd is met een stijging in het risico op ernstige abnormaliteiten. Bij eerdere case-controlle epidemiologische onderzoeken is echter gevonden dat er een verhoogde kans op een gespleten verhemelte is. De gegevens indiceren dat de kans dat een kind loopt op een gespleten verhemelte nadat maternale benzodiazepine blootstelling minder is dan 2/1000 in vergelijking met de verwachte hoeveelheid van 1/1000 in de algemene populatie.

De behandeling met benzodiazepine met hoge dosis tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap kan een verlaging in foetale actieve bewegingen en een variabiliteit van het foetale hartritme veroorzaken.

Wanneer een behandeling tijdens het laatste trimester toegediend moet worden vanwege medische redenen, ook met een lage dosering, kan het 'floppy infant syndroom' voorkomen zoals axiale hypotonie, problemen met het zogen wat kan leiden tot ondergewicht. Deze symptomen zijn reversibel en kunnen 1 tot 3 weken aanhouden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. Bij hoge doseringen kan respiratoire depressie of apneu en hypothermie bij pasgeborene voorkomen. Neonataal ontwenningssyndroom symptomen zoals enorme prikkelbaarheid, agitatie en trillen kunnen een aantal

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 8

dagen na de geboorte voorkomen, ook als er geen sprake is van 'floppy infant syndroom'. Het voorkomen van ontwenningssymptomen na de geboorte zijn afhankelijk van de halfwaardetijd van het middel.

Deze gegevens in acht nemend, moet het gebruik van alprazolam tijdens de zwangerschap overwogen worden als de therapeutische indicaties en de dosering strikt worden gerespecteerd.

Als de alprazolam behandeling nodig is tijdens het laatste deel van de zwangerschap moeten hoge doseringen worden vermeden en ontwenningssymptomen en/of 'floppy infant syndroom' moeten worden gemonitord bij pasgeborene.

Borstvoeding:

Alprazolam wordt uitgescheiden met lage waarden 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

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en spierverslapping kunnen het vermogen om machines te gebruiken negatief beïnvloeden. Indien de patiënt niet voldoende tijd krijgt om te slapen neemt de kans op verminderde waakzaamheid toe (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen te worden gewezen op dit risico en te worden geadviseerd om tijdens behandeling géén machines te gebruiken. Deze effecten worden door alcohol gepotentieerd. (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie.

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 ($< 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

Symptomen gemerkt met een sterretje (*) komen vooral voor tijdens het begin van de behandeling of bij hogere doseringen en verdwijnen doorgaans na voortgezet gebruik.

Endocriene aandoeningen

Soms Hyperprolactinaemie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak Verminderde eetlust

Niet bekend Opwekking van de eetlust

Psychische stoornissen

Vaak Verwardheid*, depressie

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 9

Soms Hallucinaties, woede uitbarstingen, agressief gedrag, vijandiggedrag, angst, agitatie, Veranderingen in libido, slapeloosheid, abnormaal denken, nervositeit, stimulatie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak Sedatie, slaperigheid*

Vaak Ataxie*, coordinatiestoornissen, verminderd geheugen, slissende spraak, concentratie problemen, duizeligheid*, hoofdpijn*, licht in het hoofd voelen

Soms Geheugenverlies, dystonie*, trillen

Niet bekend Autonome aandoeningen, gevoelloosheid*, verminderde alertheid*

Oogaandoeningen

Vaak Wazig zien*

Niet bekend Dubbelzien*

Hartaandoeningen

Niet bekend Tachycardie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend Nasale congestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak Constipatie, misselijkheid

Soms Braken

Niet bekend Diarree, droge mond, toegenomen speekselvorming, dysfagie

Lever- en galaandoeningen

Soms Leverfunctiestoornissen en geelzucht

Niet bekend Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms Dermatitis

Niet bekend Angio-oedeem, huidreacties

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms Spierzwakte*

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms Incontinentie, urineretentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 oktober 2018

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 10

Soms Seksuele disfunctie, menstruatiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak Asthenie, prikkelbaarheid

Niet bekend Perifeer oedeem, vermoeidheid*

Amnesie

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

Depressie

Bij daarvoor gevoelige personen kan tijdens benzodiazepinegebruik een onopgemerkte depressie duidelijk worden.

Psychiatrische en “paradoxe” reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woedeuitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen. Vooral bij oudere patiënten kunnen zich dergelijke paradoxale reacties voordoen.

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid; staken van de behandeling kan dan tot onthoudingsverschijnselen en 'rebound'-verschijnselen leiden. Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Misbruik is gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Algemene informatie over toxiciteit

Net als bij andere benzodiazepines, zal een overdosis over het algemeen niet levensbedreigend zijn, tenzij sprake is van gecombineerd gebruik met andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (waaronder alcohol). Bij de behandeling van een overdosering met enig geneesmiddel dient men er rekening mee te houden dat mogelijk meerdere agentia zijn ingenomen. De behandeling zal hierop moeten worden afgestemd.

Symptomen

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 11

Een overdosering manifesteert zich doorgaans door graduele demping van het centraal zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen van overdosering bestaan de symptomen uit slaperigheid, verwardheid en lethargie. In ernstiger gevallen ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Behandeling

Na een overdosering met orale benzodiazepinen is het zinvol braken op te wekken (binnen 1 uur na inname) indien de patiënt bij bewustzijn is, of, indien de patiënt bewusteloos is, de maag te spoelen terwijl de luchtweg door middel van intubatie beschermd wordt. Als maaglediging niet resulteert in een conditieverbetering van de patiënt moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. Speciale zorg moet gegeven worden aan respiratoire en cardiovasculaire functies.

Geforceerde diurese of hemodialyse heeft geen nut.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

De behandeling bij het optreden van coma is hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals asfyxie door het achteruitzakken van de tong of aspiratie van de maaginhoud dienen te worden voorkómen. Intraveneuze vloeistofoediening is nuttig om uitdroging te vermijden. Vooral bij combinatie met andere sedativa is ondersteuning van vitale functies, vooral van de ademhaling, van belang.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Pharmacotherapeutische groep: Anxiolytica; benzodiazepine derivaten.

ATC code : N05BA12

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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.

Distributie

Na eenmalige toediening zijn de plasmaspiegels rechtevenredig met de toegediende dosis;

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 12

na 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.

In vitro is alprazolam voor 70% gebonden aan serumproteïnen.

Biotransformatie

De belangrijkste metabolieten in urine van alprazolam zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een benzofenon-derivaat. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn alfa-hydroxy-alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam.

Het benzofenon-derivaat is nagenoeg inactief. De biologische activiteit van alfa-hydroxyalprazolam 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 grootteorde te behoren als die van alprazolam. De metabolieten dragen daarom slechts in geringe mate bij aan de biologische activiteit van alprazolam.

Eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd van alprazolam ligt tussen 12 en 15 uur.

In ouderen patiënten is de eliminatie halfwaardetijd aanzienlijk verhoogd.

Alprazolam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten waaraan gedurende 24 maanden alprazolam is toegediend bleek een dosis gerelateerde toename in aantal cataracten en van cornea vascularisatie op te treden in respectievelijk vrouwtjes en mannetjes.

In een herhaalde dosis toxiciteitsstudie (12 maanden) met hoge perorale doses zijn convulsies bij honden waargenomen, waarvan sommige lethaal. Relevantie voor de mens is niet duidelijk.

Carcinogeniteitsstudies uitgevoerd op ratten en muizen hebben geen blijk gegeven van mogelijke carcinogeniteit.

Alprazolam vertoont geen bijwerkingen op vruchtbaarheid in mannelijke noch in vrouwelijke ratten, maar kan wel - na toediening van relatief hoge doses aan de zwangere dieren - enige vertraging in de ontwikkeling van de foetus geven.

Prenatale blootstelling van muizen en ratten aan benzodiazepines, inclusief alprazolam, is geassocieerd met gedragsveranderingen in het verdere leven. Mogelijke betekenis van deze veranderingen voor de situatie bij de mens is onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018

Bladzijde : 13

Natriumdocusaat, natriumbenzoaat, voorverstijfseld zetmeel, microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat en colloïdaal siliciumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aluminium stripverpakking

10, 10x1, 20, 20x1, 30, 40x1, 50, 60, 60x1, 100, 100x1 tabletten

Niet alle vermelde verpakkingsgroottes zijn verkrijgbaar.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

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

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Duitsland

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

RVG 26304

**ALPRAZOLAM-RATIOPHARM 0,25 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 oktober 2018
Bladzijde : 14

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 30 juli 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.5; 18 oktober 2018.

1018.8v.JK