1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alprazolam Sandoz 0,25 mg, tabletten
Alprazolam Sandoz 0,5 mg, tabletten
Alprazolam Sandoz 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,25 mg Alprazolam.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 92,5 mg lactose (als monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat.

Elke tablet bevat 0,5 mg Alprazolam.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 92,2 mg lactose (als monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat.

Een tablet bevat 1 mg Alprazolam.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke tablet bevat 91,7 mg lactose (als monohydraat) en 0,12 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

0,25 mg, tabletten:
Witte, langwerpige tablet met breukstreep en inscriptie “APZM 0,25”.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

0,5 mg, tabletten:
Roze, langwerpige tablet met breukstreep en inscriptie “APZM 0,5”.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

1 mg, tabletten:
Lichtblauwe, langwerpige tablet met breukstreep en inscriptie “APZM 1”.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alprazolam Sandoz is geïndiceerd voor kortdurende symptomatische behandeling van angst bij volwassenen.

Alprazolam Sandoz 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
De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De totale behandelingsduur dient niet langer te zijn dan 2-4 weken, inclusief de periode van geleidelijke dosisreductie. In bepaalde situaties kan een verlenging van de behandeling noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt, aangezien het risico op misbruik en afhankelijkheid toeneemt met de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering
De optimale dosis van alprazolam dient individueel te worden vastgesteld in overeenstemming met de ernst van de symptomen en de reactie van de patiënt. De laagst effectieve dosis moet worden gebruikt. De dosis moet ten minste iedere 4 weken opnieuw worden geëvalueerd. De gebruikelijke dosis wordt hieronder aangegeven. Bij enkele patiënten die een hogere dosering nodig hebben, moet de dosis voorzichtig worden verhoogd om bijwerkingen te voorkomen. Wanneer een hogere dosis noodzakelijk is, moet de avonddosis als eerste worden verhoogd, en eventueel gevolgd door de dagdosis. Patiënten die nog nooit eerder psychotrope geneesmiddelen hebben gebruikt, hebben over het algemeen lagere doses nodig dan patiënten die al zijn behandeld met kalmerende middelen, antidepressiva of hypnotica of patiënten die chronisch alcoholist zijn. Om ataxie en overmatige sedatie te voorkomen wordt aanbevolen de laagste effectieve dosis te gebruiken. De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd. Tijdens het stoppen van de behandeling met alprazolam, moet de dosis in overeenstemming met goed medisch gebruik langzaam worden afgebouwd. Het is raadzaam de dagelijkse dosis alprazolam te verminderen met maximaal 0,5 mg om de drie dagen. Bij sommige patiënten kan het zelfs nodig zijn de dosis nog langzamer af te bouwen (zie rubriek 4.4).

Er is sprake van een verminderde klaring van de werkzame stof en een verhoogde gevoeligheid voor de werkzame stof bij oudere patiënten.

Volwassenen
250 microgram (0,25 mg) tot 500 microgram (0,5 mg) driemaal per dag, tot maximaal 3 mg per dag.
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 maximale dosis van 3 mg per dag, verdeeld over meerdere giften. In geen geval mag de dosering van 3 mg per dag worden overschreden.

Indien bijwerkingen optreden, dient de dosis verlaagd te worden. Het wordt aangeraden om de behandeling regelmatig te evalueren en deze zo snel mogelijk te stoppen. Is een langere behandeling noodzakelijk, dan moet worden overwogen om intermitterend te behandelen om afhankelijkheid te voorkomen.

Ouderen of in de aanwezigheid van chronische aandoeningen
250 microgram (0,25 mg), twee- tot driemaal per dag. Eventueel geleidelijk verhogen indien nodig en indien de ziekte het toelaat.

Pediatrische patienten
Alprazolam dient niet gegeven te worden aan deze leeftijdsgroep, omdat de veiligheid en werkzaamheid niet aangetoond zijn bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor benzodiazepines.
Benzodiazepines zijn ook gecontra-indiceerd bij patiënten met:
- myasthenia gravis
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- slaapapnoesyndroom
- personen jonger dan 18 jaar
- ernstige leverinsufficiëntie.
- acute vergiftiging met alcohol, kalmeringsmiddelen, slaapmiddelen, pijnstillers of psychofarmaca (neuroleptica, antidepressiva, lithium).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Risico van gelijktijdig gebruik met opioïden
Gelijktijdig gebruik van alprazolam en opioiden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen zoals alprazolam met opioiden alleen plaats te vinden bij patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Wanneer een beslissing is gemaakt om gelijktijdig alprazolam en opioiden voor te schrijven, dient de laagst effectieve dosis te worden gebruikt, en de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te worden gehouden (zie ook algemene dosis aanbevelingen in rubriek 4.2).
De patiënten dienen zorgvuldig gemonitord te worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Daarom wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverleners (indien van toepassing) te informeren alert te zijn op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Tolerantie
Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan enige vermindering optreden van het hypnotische effect.

Afhankelijkheid, misbruik, ontwenningssyndroom
Gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige agentia kan leiden tot het ontstaan van misbruik en/of fysieke en mentale afhankelijkheid. Het gevaar voor misbruik en afhankelijkheid is groter naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen. Ook bij patiënten met een verleden van illegale middelen, alcohol- of geneesmiddelenmisbruik is er een verhoogd risico. Geneesmiddelafhankelijkheid kan optreden bij therapeutische doseringen en/of bij patiënten zonder individuele risicofactoren. Het gevaar voor geneesmiddelafhankelijkheid neemt toe bij gecombineerd gebruik van verschillende benzodiazepines, onafhankelijk van de anxiolytische of hypnotische indicatie. Gevallen van misbruik zijn ook gemeld. Er zijn meldingen van sterfgevallen door overdosering wanneer alprazolam wordt misbruikt in combinatie met andere centraal zenuwstelselonderdrukkende middelen, waaronder opioïden, andere benzodiazepinen en alcohol. Met deze risico's moet rekening worden gehouden bij het voorschrijven of verstrekken van alprazolam.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van misbruik of afhankelijkheid tijdens de behandeling met alprazolam (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9).

Onthoudingsverschijnselen: Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, gaat het plotseling staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofd- en spierpijn, extreme angst en spanning, rusteloosheid, verwarring, prikkelbaarheid en slaapstoornissen. 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 (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd in overeenstemming met de goede medische praktijk. Het is raadzaam de dagelijkse dosis Alprazolam te verminderen met maximaal 0,5 mg om de drie dagen. Bij sommige patiënten kan het zelfs nodig zijn de dosis nog langzamer af te bouwen.

Rebound slapeloosheid en angst
Bij het staken van een behandeling met alprazolam kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die leidden tot de behandeling met een benzodiazepine, of een op benzodiazepine gelijkende stof, in versterkte mate terugkeren. Het syndroom kan gepaard gaan met andere reacties, waaronder stemmingswisselingen, milde dysforie, angst of slaapstoornissen, buik- en spierkrampen, braken, zweten, trillen en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/reboundsymptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen (uitsluipen), met 0,5 mg per 3 dagen. Sommige patiënten kunnen een langzamer afbouwschema nodig hebben (zie rubriek 4.2).

Duur van de behandeling
De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn en maximaal 2-4 weken (zie rubriek 4.2). Verlenging van de behandelperiode is alleen mogelijk na herevaluatie van de toestand van de patiënt.

Het kan belangrijk zijn de patiënt bij aanvang van behandeling erop te wijzen dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en om goed uit te leggen hoe de dosis geleidelijk verminderd zal worden. Daarnaast is het belangrijk de patiënten op het optreden van reboundverschijnselen voor te bereiden om ongerustheid zoveel mogelijk te voorkomen, mochten deze verschijnselen zich voordoen bij het afbouwen van de behandeling. Er zijn aanwijzingen dat bij benzodiazepines met een korte halfwaardetijd onthoudingsverschijnselen kunnen optreden binnen het dosisinterval, met name wanneer de dosis hoog is. 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 onthoudingsverschijnselen kunnen optreden.

Amnesie
Alprazolam kan, net als andere benzodiazepines, anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt meestal verscheidene uren nadat het product is ingenomen (zie rubriek 4.8). Om het risico te verkleinen moeten patiënten ervoor zorgen dat ze 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen.

Psychiatrische en paradoxale reacties
Reacties zoals onrust, opwinding, prikkelbaarheid, agressie, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden bij het gebruik van benzodiazepines. Indien dit gebeurt, moet het gebruik van het geneesmiddel worden beëindigd. Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en oudere patiënten.

Specifieke patiëntengroepen
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie.

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.

Veiligheid en werkzaamheid van alprazolam zijn niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar; daarom wordt het gebruik van alprazolam niet aanbevolen. Voor ouderen zie rubriek 4.2.

Benzodiazepines en aanverwante producten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten vanwege de kans op sedatie en/of spierzwakte wat tot vallen kan leiden, vaak met ernstige gevolgen voor deze populatie. 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 (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt ook een lagere dosis aanbevolen vanwege het risico op respiratoire depressie en apnoe.

Er zijn enkele gevallen gemeld van hypomanische en manische episoden bij patiënten met een depressie.

Benzodiazepines zijn niet effectief voor de primaire behandeling van een ernstige depressie en dienen niet gebruikt te worden als enig geneesmiddel bij de behandeling van angst die samenhangt met een ernstige depressie, vanwege het risico op suïcide bij deze patiënten.
Bij toediening aan zwaar gedeprimeerde en suïcidale patiënten is het nodig gepaste voorzorgsmaatregelen te nemen en een passende hoeveelheid voor te schrijven.

Vanwege de kans op anticholinergische bijwerkingen dienen benzodiazepines met grote voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met acute nauwekamerhoekglaucoom of bij patiënten die hiervoor gevoelig zijn.

Alprazolam Sandoz bevat lactose, natrium en natriumbenzoaat.
Patiënten die lijden aan erfelijke vormen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel daarom niet te gebruiken.

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

Dit geneesmiddel bevat 0,12 mg natriumbenzoaat in elke tablet. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeboren baby's (tot 4 weken oud) verhogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Benzodiazepines hebben een additief effect bij gelijktijdig gebruik met alcohol of andere middelen die het CZS onderdrukken. Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt niet aanbevolen. In combinatie met middelen die het CZS onderdrukken, dient alprazolam voorzichtig gebruikt te worden.

Bijzondere voorzichtigheid is nodig voor geneesmiddelen die ademhalingsdepressie veroorzaken, zoals opioïden (analgetische, antitussieve of opioïdonderhoudsbehandeling), vooral bij ouderen.

<u>Opioïden:</u>
Het gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of gerelateerde geneesmiddelen zoals alprazolam en opioiden vergroot het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en

overlijden, vanwege het additieve CNS verlagende effect. De dosis en duur van gelijktijdig gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

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

Versterking van het dempende effect op het centrale zenuwstelsel kan voorkomen in gevallen waarbij gelijktijdig psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anaesthetica en sedatieve antihistaminica worden gebruikt.

Digoxine:
Een toename van de plasmaspiegels van digoxine is gemeld bij gelijktijdig gebruik van 1 mg alprazolam per dag, vooral bij ouderen. Daarom moeten patiënten die gelijktijdig alprazolam en digoxine krijgen, zorgvuldig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van digoxinetoxiciteit.

Carbamazepine en Sint Janskruid:
Gezien de farmacokinetische interacties kan een verminderd effect van alprazolam opreden bij patiënten die carbamazepine of Sint Janskruid gebruiken (cytochroom P-450 3A4-inductoren). De plasmaconcentratie van alprazolam in de eliminatiefase is afhankelijk van bepaalde leverenzymen betrokken bij het metabolisme (in het bijzonder CYP3A4) en wordt verlaagd door geneesmiddelen die deze enzymen induceren. Als de behandeling met Sint Janskruid of andere CYP3A4-inductoren plotseling wordt gestopt, kunnen symptomen van overdosering met alprazolam optreden.

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

Imipramine en desipramine:
Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van alprazolam (in doses tot 4 mg/dag) en imipramine en desipramine een verhoging van de steady state plasmaspiegels van deze stoffen met respectievelijk 31% en 20% veroorzaakte. Het is nog niet bekend of deze veranderingen klinisch significant zijn.

Warfarine:
Beïnvloeding van de protrombinetijden en de plasmaspiegels van warfarine kon niet worden vastgesteld.

Geen interactie is vastgesteld met propranolol en disulfiram. Stoffen die CYP3A4 induceren (bijvoorbeeld rifampicine en fenytoïne), kunnen het effect van alprazolam verminderen.
Farmacokinetische interacties kunnen optreden wanneer alprazolam gelijktijdig worden toegediend met middelen die interfereren met het metabolisme van alprazolam.

CYP3A4-remmers
Middelen die bepaalde leverenzymen remmen (vooral cytochroom P450 3A4) kunnen de concentratie van alprazolam verhogen en de werking versterken. Gegevens uit klinisch onderzoek met alprazolam, in vitro studies met alprazolam en klinisch onderzoek met middelen die net zo worden omgezet als alprazolam bewijzen dat er variatie is in de mate van interactie en mogelijke interactie tussen alprazolam en een aantal andere middelen. Op basis van de mate van interactie en de beschikbare gegevens, worden de volgende aanbevelingen gedaan:

- Gelijktijdige toediening van alprazolam met sterke CYP3A4-remmers zoals azool-type antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), proteaseremmers of sommige macrolide-antibiotica (erytromycine, claritromycine, telithromycine) dient met voorzichtigheid betracht te worden en mogelijk moet een dosisverlaging overwogen worden.
- Bij gelijktijdig gebruik met nefazodon, fluvoxamine en cimetidine wordt de AUC van alprazolam ongeveer verdubbeld. Bij gelijktijdig moet daarom een verlaging van de dosering worden overwogen.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer alprazolam gelijktijdig wordt toegediend met fluoxetine, propoxyfen, orale contraceptiva, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erythromycine, clarithromycine en troleandomycine.

CYP3A4 inductoren
Omdat alprazolam gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, wordt het effect hiervan versterkt door geneesmiddelen die deze enzymen remmen. Interacties tussen HIV-protease remmers (zoals ritinavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Na korte tijd leiden lage doseringen ritonavir tot een sterk verminderde klaring, een verlengde halfwaardetijd en sterkere klinische effecten van alprazolam. Maar na langdurig gebruik van ritonavir, heft een toename van het CYP3A4 enzym deze effecten weer op. Deze interactie zal leiden tot een aanpassing van de dosis of het stoppen van de alprazolam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een grote hoeveelheid gegevens over cohort studies laten zien dat het gebruik van benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet leidt tot een verhoogd risco op malformaties. Echter, bepaalde early case control epidemiologische studies laten een verhoogd risico op een gespleten gehemelte zien. De gegevens laten zien dat het risico op het krijgen van een kind met een gespleten gehemelte na gebruik van benzodiazepines door de moeder minder dan 2 op de 1000 is, terwijl het risico voor de hele populatie ongeveer 1 op de 1000 is.

Dierstudies met benzodiazepinen hebben aangetoond dat ze slechts geringe effecten hebben op de foetus, terwijl enkele studies melding hebben gemaakt van gedragsstoornissen op latere leeftijd bij nakomelingen die in de baarmoeder aan deze stoffen waren blootgesteld.

De behandeling met hoge doseringen benzodiazepines tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap laat een verminderde beweeglijkheid van de foetus zien en veranderingen in het hartritme.

Er zijn casusrapporten van misvormingen en verstandelijke beperkingen bij kinderen die in de baarmoedertijd zijn blootgesteld aan overdoses en vergiftiging met benzodiazepinen.

Wanneer behandeling zelfs in lage doseringen medisch noodzakelijk is tijdens het laatste gedeelte van de zwangerschap, dan kan het floppy infant syndroom worden waargenomen met axiale hypotonie, problemen met zuigen en daardoor slechte groei. Deze verschijnselen zijn reversibel, maar kunnen 1 tot 3 weken aanhouden, afhankelijk van de halfwaardetijd van het product. Na hoge doseringen kunnen ademdepressie of apnoe en hypothermie optreden bij neonaten. Bovendien kunnen neonaten onthoudingsverschijnselen gaan vertonen tijdens de eerste dagen na de geboorte, zoals erg gevoelig zijn voor prikkels, agitatie en tremor, zelfs wanneer geen floppy infant syndroom wordt waargenomen. Het optreden van onthoudingsverschijnselen na de geboorte is afhankelijk van de halfwaardetijd van het middel.

Op basis van deze gegevens mag het gebruik van alprazolam tijdens de zwangerschap alleen worden overwogen als de therapeutische indicaties en posologie in acht worden genomen.

Als de behandeling met alprazolam noodzakelijk is tijdens het laatste deel van de zwangerschap, dan moeten hoge doseringen worden vermeden en moet er gelet worden op onthoudingsverschijnselen en floppy infant syndroom bij de pasgeborene.

Als alprazolam wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moet de patiënt worden geïnformeerd over de mogelijke risico's voor de foetus. Daarnaast moet de patiënt worden geïnstrueerd om onmiddellijk contact op te nemen met haar arts als zij zwanger wil worden of vermoedt zwanger te zijn, zodat zij snel kan overstappen op een ander geneesmiddel.

Borstvoeding:
Alprazolam wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk en hoopt zich daar op. Alprazolam mag daarom niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Indien herhaaldelijk of in hoge doses alprazolam nodig is tijdens de periode van borstvoeding, moet de borstvoeding worden gestaakt.

Pasgeborenen metaboliseren benzodiazepinen veel langzamer dan volwassenen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van alprazolam op de vruchtbaarheid.

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

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en een verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Indien de patiënt niet voldoende slaap krijgt, neemt de kans op verminderde waakzaamheid toe (zie rubriek 4.5).

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

Patiënten dienen op dit gevaar gewezen te worden en moeten geadviseerd worden tijdens de behandeling niet aan het verkeer deel te nemen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Slaperigheid, afvlakking van het gevoel, verminderde alertheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, loopstoornis (risico op vallen, vooral bij oudere patiënten), autonome zenuwstelselaandoeningen (blaasdisfunctie), 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.

Ademhalingsdepressie kan zelden voorkomen, vooral 's nachts.

De volgende bijwerkingen zijn gezien en gemeld tijdens behandeling met alprazolam. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:
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).

Systeem/orgaanklassen volgens	Frequentie	Bijwerking

gegevensbank MedDRA		
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsaandoeningen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Depressie††
	Vaak	Verwardheid, desoriëntatie, verminderd libido, angst, slapeloosheid, nervositeit, verhoogd libido
	Soms	Manie (zie rubriek 4.4), hallucinatie, woede, agitatie, geneesmiddelenafhankelijkheid†
	Niet bekend	Hypomanie*, agressie*, vijandigheid, abnormale gedachten, psychomotorische hyperactiviteit, geneesmiddelenmisbruik*, †
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Sedatie, slaperigheid, 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 zicht
Maagdarmstelselaandoeningen	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, lichtgevoeligheidsreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Incontinentie
	Niet bekend	Urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Seksuele dysfunctie
	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 intra-oculaire druk

*bijwerking die werd gemeld na het op de markt brengen.

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.

Na een snelle dosisverlaging of abrupt staken van benzodiazepines, met inbegrip van alprazolam, zijn onthoudingsverschijnselen voorgekomen. Deze lopen van lichte dysforie en slapeloosheid tot een belangrijk syndroom met o.a. buik- en spierkrampen, braken, zweten, tremor en convulsies. Onthoudingsstuipen zijn ook voorgekomen na een snelle dosisverlaging of abrupt staken van een behandeling met alprazolam.

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

Depressie††
Tijdens benzodiazepinegebruik kan een onopgemerkte depressie duidelijk worden.

Psychische en “paradoxale” reacties
Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige stoffen. Ze kunnen tamelijk ernstig zijn bij dit middel. Dergelijke paradoxale reacties kunnen vaker optreden bij kinderen en oudere patiënten. Bij paradoxale reacties moet de behandeling worden stopgezet.

Afhankelijkheid†
Gebruik van dit middel (zelfs in therapeutische dosis) kan leiden tot lichamelijke afhankelijkheid: stoppen met de behandeling kan daarom leiden tot onthoudings- of reboundverschijnselen (zie ook rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan ook voorkomen. Gevallen van misbruik zijn 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

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 welk geneesmiddel dan ook dient men er rekening mee te houden dat mogelijk meerdere agentia zijn ingenomen. De behandeling dient daarop te worden aangepast.

Symptomen
Een overdosering manifesteert zich doorgaans als een demping van de activiteit van het centraal zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen van overdosering bestaan de

symptomen uit slaperigheid, onduidelijke spraak, mentale verwardheid en lethargie; in meer ernstige gevallen ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie; zelden coma en zeer zelden de dood.

Behandeling
Na ingestie van een overdosis benzodiazepines moet (binnen een uur) braken opgewekt worden indien de patiënt bij bewustzijn is, of, indien de patiënt bewusteloos is, de maag gespoeld terwijl de luchtweg door middel van intubatie beschermd wordt. Als maaglediging geen voordeel biedt, moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. Het belang van dialyse is nog niet vastgesteld.

De ademhalings- en cardiovasculaire functies vragen op de intensive care bijzondere aandacht.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

Voor individuen in coma is de behandeling grotendeels symptomatisch. Er moeten maatregelen worden genomen om mogelijke complicaties zoals verstikking door het inslikken van hun tong of aspiratie van de maaginhoud te voorkomen. De intraveneuze toediening van vloeistoffen kan nuttig zijn om uitdroging te voorkomen.

Vooral in combinatie met andere sedativa is het ondersteunen van de vitale functies, met name de ademhaling, belangrijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, benzodiazepine derivaten
ATC-code: N05BA12

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt alprazolam snel geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt 80% of meer. De maximale plasmaspiegels worden één tot twee uur na orale toediening bereikt.

Distributie
Na eenmalige toediening zijn de plasmaspiegels recht evenredig met de toegediende dosis. 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 tot 10 mg/dag bedroeg de gemiddelde steady-state spiegel 18,3 tot 100 ng/ml.
In vitro wordt alprazolam voor 80% gebonden aan serumeiwitten.

Biotransformatie
De belangrijkste metabolieten van alprazolam in urine zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een benzofenonderivaat. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn alfa-hydroxy-alprazolam en 4-hydroxy-alprazolam.
Het benzofenonderivaat is nagenoeg inactief. De biologische activiteit van alfa-hydroxy-alprazolam is vergelijkbaar met die van alprazolam terwijl 4-hydroxy-alprazolam ongeveer 10 keer minder actief is. De plasmaspiegels van deze metabolieten zijn laag. Hun halfwaardetijd lijkt tot dezelfde orde van grootte 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 de 12 en 15 uur. Herhaalde toediening kan leiden tot accumulatie. Hiermee moet rekening worden gehouden bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Alprazolam en zijn metabolieten worden primair via de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Non-klinische data laten geen gevaar voor mensen zien op basis van conventionele studies naar genotoxiciteit en carcinogeniteit.

Bij ratten die gedurende 2 jaar alprazolam per os toegediend kregen, bleek een dosisgerelateerde toename in het aantal cataracten (vrouwtjes) en van corneavascularisatie (mannetjes) op te treden. Deze lesies verschenen pas na 11 maanden behandelen.

In onderzoek naar reproductietoxiciteit gaat toediening van zeer hoge doses alprazolam aan ratten en konijnen gepaard met een ontwikkelingsvertraging en een gestegen incidentie va foetaal overlijden en skeletmisvorming. In vruchtbaarheidsonderzoek leidde behandeling voor de paring van mannelijke ratten tot een verlaging van het percentage vrouwtjes dat concipieerde.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdocusaat
Natriumbenzoaat
Voorverstijfseld zetmeel (maïszetmeel)
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Erytrosine aluminiumlak (E127) (alleen 0,5 mg)
Indigokarmijn aluminiumlak (E132) (alleen 1 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
De blister in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC-blisterverpakkingen in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:
20, 30, 40, 50, 60 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 27941
RVG 27942
RVG 27943

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2002
Datum van laatste verlenging: 30 oktober 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1 t/m 4.6, 4.8, 4.9 en 5.3: 13 februari 2026