

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**XANAX 0,25 mg tabletten**  
**XANAX 0,5 mg tabletten**  
**XANAX 1 mg tabletten**  
**XANAX 2 mg tabletten**  
**XANAX Retard 0,5 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**XANAX Retard 1 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**XANAX Retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**XANAX Retard 3 mg tabletten met verlengde afgifte**  
**XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing**

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg tabletten

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

#### XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg en 3 mg tabletten met verlengde afgifte

XANAX Retard Tabletten bevatten respectievelijk 0,5 mg, 1 mg, 2 mg en 3 mg alprazolam als werkzame stof.

#### XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

XANAX druppels bevatten 0,75 mg alprazolam/ml als werkzame stof.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet van 0,25 mg, 0,5 mg en 1 mg bevat 96 mg lactose.

Elke tablet van 2 mg bevat 192 mg lactose.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 221,7 mg lactose.

Elk ml van de druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat 128,65 mg ethanol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

#### Tabletten

XANAX 0,25 mg witte deelbare tabletten van elliptisch-ovale vorm.  
XANAX 0,5 mg roze deelbare tabletten van elliptisch-ovale vorm.  
XANAX 1 mg lavendelkleurige deelbare tabletten van elliptisch-ovale vorm.  
XANAX 2 mg witte langwerpige deelbare tabletten.

#### Tabletten met verlengde afgifte

XANAX Retard 0,5 mg blauwe ronde tabletten met verlengde afgifte.  
XANAX Retard 1 mg witte ronde tabletten met verlengde afgifte.  
XANAX Retard 2 mg blauwe vijfhoekige tabletten met verlengde afgifte.  
XANAX Retard 3 mg witte driehoekige tabletten met verlengde afgifte.

#### Druppels voor oraal gebruik, oplossing

XANAX 0,75 mg/ml kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

XANAX is aangewezen voor de symptomatische behandeling van de volgende aandoeningen:

- angst
- paniekstoornis met of zonder agorafobie.

XANAX is alleen aangewezen als de symptomen ernstig, invaliderend of onderwerp zijn van extreem lijden.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

XANAX deelbare tabletten: de optimale dosis dient individueel te worden vastgesteld volgens de ernst van de symptomen en de reactie van de patiënt. Bij ernstige bijwerkingen met de aanvangsdosering, dient de dosis te worden verlaagd.

In de zeldzame gevallen waarbij een hogere dosering vereist is, dient deze geleidelijk aangepast te worden, te beginnen met een hogere avonddosis, om bijwerkingen te vermijden. In het algemeen zullen patiënten die nog geen psychotrope middelen genomen hebben lagere doses vereisen dan deze die reeds werden behandeld met tranquillizers, antidepressiva of hypnotica of dan chronische alcoholici.

Om ataxie en oversedatie te voorkomen is het aan te raden de laagste effectieve dosis te gebruiken. Dit is vooral van belang bij bejaarde en/of verzwakte patiënten.

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte: als de tabletten met verlengde afgifte met alprazolam eenmaal daags moeten toegediend worden, dient de dosis bij voorkeur 's morgens toegediend worden.

XANAX druppels voor oraal gebruik, oplossing: de doseringsaanbevelingen zijn identiek aan de doseringen voor tabletten. De concentratie van de druppels voor oraal gebruik, oplossing is 0,75 mg/ml.

#### *Pediatrie patiënten*

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

#### SYMPTOMATISCHE BEHANDELING VAN ANGST

##### XANAX tabletten en druppels

Gebruikelijke startdosis: varieert van 0,25 mg tot 0,5 mg driemaal daags.

Gebruikelijke dosering: de dosering kan worden aangepast aan de behoefte van de patiënt, tot een maximale dagelijkse dosis van 4 mg, gespreid over meerdere innamen.

##### XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte

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

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

#### SYMPTOMATISCHE BEHANDELING VAN PANIEKSTOORNISSEN

##### XANAX tabletten en druppels

Gebruikelijke startdosis: varieert van 0,5 mg tot 1 mg voor het slapen gaan

Gebruikelijke dosering: de dosis dient aan de respons van de patiënt te worden aangepast. De dosis mag maximaal met 1 mg om de drie tot vier dagen worden verhoogd. Bijkomende doses mogen worden toegevoegd om 3 of 4 toedieningen per dag te bereiken.

##### XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte

Gebruikelijke startdosis: varieert van 0,5 mg tot 1 mg voor het slapen gaan

Gebruikelijke dosering: de dosis dient aan de respons van de patiënt te worden aangepast. De dosis dient te worden verdeeld over 1 à 2 toedieningen per dag. De dosis mag maximaal met 1 mg om de

samenvatting van de productkenmerken

drie tot vier dagen worden verhoogd.

Bij klinische studies bedroeg de gemiddelde dosering  $6 \pm 2$  mg. Uitzonderlijk was bij enkele patiënten een maximale dosis van 10 mg/dag nodig.

## BEHANDELING VAN GERIATRISCHE OF VERZWAKTE PATIENTEN

### XANAX tabletten en druppels

Gebruikelijke startdosis: 0,25 mg twee tot driemaal daags

Gebruikelijke dosering: de dosis kan zo nodig geleidelijk aan worden verhoogd afhankelijk van de tolerantie.

### XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte

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

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

De startdosis dient te worden verlaagd wanneer er bijwerkingen optreden.

## STAKEN VAN DE BEHANDELING

Aangezien het om een symptomatische behandeling gaat, kunnen de oorspronkelijke symptomen na het staken van de behandeling opnieuw optreden.

De dosis moet geleidelijk worden afgebouwd. Het is raadzaam de dagelijkse dosis XANAX 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 (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De patiënt moet regelmatig geëvalueerd worden en de noodzaak van een verlengde behandeling moet geëvalueerd worden, zeker wanneer de symptomen van de patiënt milder zijn en geen behandeling met geneesmiddelen meer zouden kunnen vereisen. De algemene duur van de behandeling mag niet meer dan 8 tot 12 weken bedragen, met inbegrip van het afbouwproces. In bepaalde gevallen kan een verlenging van de behandelingsperiode noodzakelijk zijn; dit kan echter enkel gebeuren na een herevaluatie van de patiënt door een gespecialiseerd arts.

### Wijze van toediening

#### RICHTLIJNEN VOOR HET GEBRUIK VAN XANAX DRUPPELS

10 druppels komen overeen met 0,25 mg alprazolam; 20 druppels met 0,5 mg.

#### RICHTLIJNEN VOOR HET GEBRUIK VAN XANAX RETARD TABLETTEN

XANAX Retard tabletten stellen alprazolam vertraagd vrij. De tabletten mogen niet gekauwd noch verpulverd worden; ze dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

#### RICHTLIJNEN VOOR HET GEBRUIK VAN XANAX 2 MG TABLETTEN

De tablet kan in twee en zo nodig in vier stukken worden gedeeld.

Hiervoor legt u de tablet best met de uitgeholde zijde naar de onderkant op een harde ondergrond.

Door er met uw duim op te drukken bekomt u twee gelijke stukken van elk 1 mg.



Deze stukken kunnen verder worden gedeeld indien nodig. Leg de tablet opnieuw met de uitgeholde zijde naar onder op een harde ondergrond en druk er krachtig op met uw duim. U krijgt nu twee stukken van elk 0,5 mg.



Op deze manier bekomt u de volgende stukken van XANAX tabletten:



Deze stukken kan u bewaren in de speciaal daartoe ontworpen stop van de glazen fles.

### 4.3 Contra-indicaties

XANAX is gecontra-indiceerd bij:

- myasthenia gravis
- overgevoeligheid voor alprazolam, benzodiazepines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- slaapapnoe syndroom
- ernstige leverinsufficiëntie
- kinderen onder de 6 jaar.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Benzodiazepines moeten met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### *Afhankelijkheid*

Gewenning en fysieke en psychische afhankelijkheid kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepines, met inbegrip van alprazolam. Het risico van afhankelijkheid verhoogt met de dosis en de duur van de behandeling; dit risico is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik. Farmacologische afhankelijkheid kan optreden bij therapeutische doses en/of bij patiënten zonder persoonlijke risicofactoren. Er is een groter risico op farmacologische afhankelijkheid bij gecombineerd gebruik met diverse benzodiazepines, ongeacht de anxiolytische of hypnotische indicatie. Ook gevallen van misbruik zijn gemeld.

#### *Behandelingsduur*

In verscheidene gevallen beantwoordt de toediening van benzodiazepines aan een occasionele of voorbijgaande behoefte. De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn (zie Dosering en wijze van toediening), afhankelijk van de indicatie, maar mag niet langer zijn dan 8 tot 12 weken voor angst en depressie, en 8 maanden voor paniekstoornissen, met inbegrip van de afbouwperiode. Verlenging van de behandeling na deze perioden mag slechts plaatsvinden na herevaluatie van de toestand. Het kan zinvol zijn de patiënt bij het instellen van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en om hem/haar precies uit te leggen hoe de dosering geleidelijk aan zal worden verlaagd. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt weet dat de mogelijkheid van een reboundfenomeen bestaat om zo de angst ten aanzien van dergelijke symptomen, als die zich zouden voordoen, tot een minimum te beperken terwijl het geneesmiddel geleidelijk wordt afgebouwd. Er zijn aanwijzingen dat onthoudingssymptomen, bij benzodiazepines met een korte werkingsduur, manifest kunnen worden binnen het doseringsinterval, vooral bij hoge doses. Wanneer benzodiazepines met een lange werkingsduur worden gebruikt, is het belangrijk om te waarschuwen voor overschakeling op een benzodiazepine met korte werkingsduur, omdat zich onthoudingssymptomen kunnen voordoen.

#### *Onthoudingssymptomen*

Wanneer afhankelijkheid zich ontwikkelt, kan snelle afbouw of plotse staking van benzodiazepines, met inbegrip van alprazolam, leiden tot bijwerkingen zoals reboundfenomenen of onthoudingssymptomen (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen optreden onder de vorm van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, agitatie, verwardheid, prikkelbaarheid en slapeloosheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de

ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact, hallucinaties of epilepsieaanvallen. Deze tekenen en symptomen, en vooral de ernstigere vormen, worden over het algemeen het vaakst gezien bij patiënten die langdurig met buitensporige hoge doses zijn behandeld. Onthoudingssymptomen zijn echter ook gemeld na abrupte staking van therapeutische doses benzodiazepines. Wanneer de behandeling gestaakt wordt bij patiënten met paniekstoornissen, vertonen de symptomen van een recidief vaak veel gelijkenis met onthoudingssymptomen.

Bij stopzetting van de behandeling dient de dosisvermindering daarom geleidelijk en met gepaste medische controle te gebeuren (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening – Staken van de behandeling), vooral bij epileptici. Het wordt aangeraden dat de dagelijkse dosering van alprazolam elke drie dagen met hoogstens 0,5 mg wordt verlaagd. Bij sommige patiënten kan het zelfs noodzakelijk zijn de dosering nog langzamer te verlagen.

#### *Amnesie*

Benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt gewoonlijk een aantal uren nadat het product is ingenomen.

#### *Psychiatrische en paradoxale reacties*

Reacties zoals ongeduld, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn gekende reacties tijdens een behandeling met benzodiazepines (zie rubriek 4.8). In dit geval moet het gebruik van alprazolam worden onderbroken. Deze reacties zijn waarschijnlijker bij kinderen en ouderen.

#### *Tolerantie*

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

#### *Oudere patiënten*

Benzodiazepinen en verwante producten dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen vanwege het risico op sedatie en / of spierverslappende effecten dat kan leiden tot valpartijen, met vaak ernstige gevolgen bij deze populatie.

Bij geriatrische of verzwakte patiënten is het aan te raden de laagste effectieve dosis te gebruiken om ataxie of oversedatie te voorkomen.

Bij patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie dienen de gebruikelijke voorzorgen in acht te worden genomen.

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

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

Bij patiënten met majeure depressie of angst geassocieerd met depressie dienen benzodiazepines en aan benzodiazepines verwante stoffen niet alleen te worden voorgeschreven om een depressie te behandelen want zij kunnen het risico op zelfmoord bespoedigen of verhogen. Daarom moet alprazolam met voorzichtigheid worden gebruikt en moet de voorgeschreven hoeveelheid worden beperkt bij patiënten die verschijnselen of symptomen van depressieve stoornis of zelfmoordneigingen vertonen.

#### **BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN BIJ PATIENTEN DIE BEHANDELD WORDEN VOOR PANIEKSTOORNISSEN**

Paniekstoornissen werden geassocieerd met majeure primaire of secundaire depressies bij onbehandelde patiënten en met een toename van het aantal zelfmoordgevallen.

Daarom dienen dezelfde voorzorgsmaatregelen in acht te worden genomen als bij het gebruik van

andere psychotrope middelen voor de behandeling van patiënten die lijden aan depressie of bij wie men vermoedt dat er verborgen zelfmoordideeën of -plannen bestaan.

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

Lactose: de tabletten en de tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. De tabletten en de tabletten met verlengde afgifte dienen niet gebruikt te worden bij patiënten met galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie (zeldzame erfelijke aandoeningen).

Ethanol: druppels voor oraal gebruik, oplossing bevat ethanol (alcohol).

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

Benzodiazepines, waaronder alprazolam, veroorzaken een additief onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel (CZS) indien samen gebruikt met andere psychotropen, anticonvulsiva, antihistaminica, alcohol en andere middelen die werkzaam zijn op het CZS.

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aanbevolen. Alprazolam dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met onderdrukkers van het CZS. Gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica kan het centraal dempende effect versterken. Narcotische analgetica kunnen de euforie versterken, waardoor de psychische afhankelijkheid toeneemt.

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

Verhoogde digoxineconcentraties werden gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met alprazolam, vooral bij ouderen (>65 jaar). Patiënten die met alprazolam en digoxine behandeld worden moeten daarom nauwgezet worden gecontroleerd op eventuele tekenen en symptomen geassocieerd met digoxinetoxiciteit.

Farmacokinetische interacties kunnen voorkomen wanneer alprazolam wordt toegediend samen met geneesmiddelen die met zijn metabolisme interfereren.

##### *CYP3A4-inhibitoren*

Geneesmiddelen die bepaalde hepatische enzymen (voornamelijk het cytochroom P450 3A4 enzymstelsel) inhiberen, kunnen de concentratie van alprazolam verhogen en het effect versterken. Uit gegevens van klinische studies met alprazolam, in-vitrostudies met alprazolam en klinische studies met geneesmiddelen die op een gelijkaardige manier als alprazolam worden gemetaboliseerd, blijken voor een aantal geneesmiddelen verschillende niveaus van interactie en mogelijke interacties met alprazolam. Op basis van de mate van interactie en het soort beschikbare gegevens, gelden de volgende aanbevelingen:

- gelijktijdig gebruik met ketoconazol, itraconazol of andere antischimmelmiddelen van het azol-type wordt niet aanbevolen.
- voorzichtig gebruik en een mogelijke dosisvermindering wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met nefazodon, fluvoxamine en cimetidine.
- gelijktijdig gebruik met fluoxetine, propoxyfeen, orale contraceptiva, sertraline, diltiazem of macrolide antibiotica zoals erytromycine en claritromycine dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren.

##### *CYP3A4-inductoren*

Aangezien alprazolam door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, kunnen inductoren van dit enzym (bijv. carbamazepine, fenofarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid) een verlaging van de werkzaamheid van alprazolam induceren.

Interacties met HIV-protease inhibitoren (bijv. ritonavir) en alprazolam zijn complex en tijdsafhankelijk. Op korte termijn resulteerden lage doses ritonavir in een sterk verstoorde klaring van alprazolam, een verlengde eliminatiehalfwaardetijd en versterkte klinische effecten. Na verlengde blootstelling aan ritonavir neutraliseerde CYP3A-inductie echter deze remming. Deze interactie vereist een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling met alprazolam.

Een gemiddelde verhoging van respectievelijk 31 % en 20 % van de steady-state plasmaspiegels van imipramine en desipramine werd gemeld bij gelijktijdige toediening van XANAX tot 4 mg/dag. Het

samenvatting van de productkenmerken

klinisch belang van deze wijzigingen is nog onbekend.

Interacties met isoniazide of rifampicine werden niet geëvalueerd.

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

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

Theophylline werkt het effect van benzodiazepines tegen.

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

##### *Zwangerschap*

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

Wanneer alprazolam wordt voorgeschreven bij een vrouw in de vruchtbare periode, moet ze gewaarschuwd worden haar arts te contacteren indien ze wenst zwanger te worden of indien ze zwanger is, zodat de arts de beslissing kan nemen de behandeling stop te zetten.

Benzodiazepines gaan doorheen de foeto-placentaire barrière. De kans op misvormingen bij kinderen van patiënten die benzodiazepines gebruikt hebben tijdens de zwangerschap bestaat. Dit werd niet gekwantificeerd voor alprazolam. Een behandeling met een hoge dosis benzodiazepines tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap heeft een daling van actieve bewegingen en een wisselvallig hartritme van de foetus aan het licht gebracht. Wanneer omwille van medisch belang het product wordt toegediend gedurende de laatste fase van de zwangerschap, of gedurende de bevalling, kunnen hypothermie, axiale hypotonie en problemen bij het zuigen, wat leidt tot een geringe gewichtstoename, optreden. Bij hoge doses kunnen ademhalingsdepressie of apneu en hypothermie bij de pasgeborene optreden. Deze tekenen zijn omkeerbaar, maar ze kunnen 1 tot 3 weken duren, al naargelang de halfwaardetijd van het product. Kinderen waarvan de moeder gedurende de zwangerschap chronisch benzodiazepines heeft genomen kunnen fysieke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en dan kunnen onthoudingssymptomen zich voordoen in de postnatale ontwikkeling. Deze uiten zich enkele dagen na de geboorte door hyperprikkelbaarheid, agitatie en beven bij de pasgeborene. Het optreden van onthoudingssymptomen na de geboorte hangt af van de halfwaardetijd van de substantie.

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

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

##### *Borstvoeding*

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

### Vruchtbaarheid

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

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

Zoals geldt voor andere stoffen die werkzaam zijn op het centraal zenuwstelsel dienen patiënten die met XANAX worden behandeld, te worden gewaarschuwd voor het besturen van motorrijtuigen of het bedienen van gevaarlijke machines, tot blijkt dat ze er wel toe in staat zijn ondanks dat ze het geneesmiddel innemen.

Om dezelfde reden dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor het simultaan gebruik van alcohol en CZS onderdrukkende farmaca bij behandeling met XANAX.

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en spierslakte kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij onvoldoende slaap neemt de kans op verminderde waakzaamheid toe (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

### 4.8 Bijwerkingen

De meest storende bijwerkingen van XANAX berusten op een uitbreiding van de farmacologische activiteit van alprazolam.

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

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, zijn in de volgende tabel per systeem/orgaanklasse en frequentie opgenomen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Tabel van de bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/1000$ tot $< 1/1000$	Zeer zelden $< 1/1000$	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Endocriene aandoeningen						Hyperprolactinemie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust				
Psychische stoornissen	Depressie	Verwardheid, desoriëntatie, verminderd	Manie* (zie rubriek 4.4)			Hypomanie*, agressie*, vijandigheid*,



samenvatting van de productkenmerken

Systeem/orgaanklasse	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	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
		libido, angst, insomnia, zenuwachtigheid, verhoogd libido	Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), hallucinaties*, woede*, rusteloosheid*			abnormale gedachten*, psychomotorische hyperactiviteit*
Zenuwstelselaandoeningen	Sedatie, slaperigheid, ataxie, geheugenstoornissen, spraakstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn	Evenwichtsstoornissen, coördinatiestoornissen, aandachtstoornissen, hypersomnia, lethargie, tremor	Amnesie			Stoornissen van het autonoom zenuwstelsel*, dystonie*
Oog-aandoeningen		Troebel zicht				
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie, droge mond	Misselijkheid				Maagdarmsstelselstoornissen*, Hepatitis*, abnormale leverfunctie*, geelzucht*
Lever- en galaandoeningen						Quincke oedeem*, Fotosensibiliteitsreactie*
Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis*				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierzwakte			
Nier- en urinewegaandoeningen			Incontinentie*			Urineretentie*
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen		Seksuele disfunctie*	Onregelmatige menstruaties*			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, prikkelbaarheid					Perifeer oedeem*
Onderzoeken		Gewichtsafname,				Verhoging van intra-oculaire druk*

Systeem/orgaanklasse	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	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
----------------------	---------------------	-------------------------------	----------------------------------	---	------------------------------	--

gewichtstoename

---

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

De volgende bijwerkingen werden eveneens gemeld:

*Lever- en galaandoeningen*  
Zelden: cholestase.

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*  
Zelden: agranulocytose.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*  
Zelden: respiratoire depressie bij CARA-patiënten.

*Immuunsysteemaandoeningen*  
Zelden: overgevoelighedsreacties (allergische reacties of anafylaxie).

*Nier- en urinewegaandoeningen*  
Zelden: sporadische afwijkingen van ovulatie en gynaecomastie.

*Maagdarmstelselaandoeningen*  
Zelden: anorexie.

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

#### ANDERE EFFECTEN TE WIJTEN AAN HET GEBRUIK VAN BENZODIAZEPINES

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

Eens fysieke afhankelijkheid is ontwikkeld, kan plotse stopzetting van de behandeling gepaard gaan met

onthoudingssymptomen. Deze kunnen variëren van hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid tot derealisatie, depersonalisatie, slechthorendheid, verstijven en tintelen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en fysiek contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

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

Voor de ernstige symptomen worden meer vastgesteld bij patiënten die een langdurige behandeling ondergingen met hoge dosissen. Deze onthoudingssymptomen werden ook geobserveerd bij snelle afbouw of abrupte stopzetting van de behandeling. Het is dan ook aangewezen bij stopzetting van de behandeling de dosering traag af te bouwen. Het wordt aanbevolen de dagelijkse dosis XANAX tabletten niet sneller dan 0,5 mg per elke drie dagen af te bouwen. Voor sommige patiënten is een nog tragere afbouw aangewezen (zie ook rubriek 4.2).

### **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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel (website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be); e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)).

### **4.9 Overdosering**

Symptomen van overdosering met XANAX uiten zich gewoonlijk door depressieniveaus van het centraal zenuwstelsel gaande van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, mentale verwarring en lethargie. In meer ernstige gevallen kunnen de symptomen bestaan uit ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood. Alhoewel een overdosis benzodiazepine meestal niet levensbedreigend is, moet steeds de mogelijkheid worden overwogen dat onderdrukkers van het CNS zoals alcohol of barbituraten werden ingenomen en moet met de mogelijke onderliggende pathologie rekening worden gehouden. Zoals bij elk geval van overdosering dient er rekening mee gehouden te worden dat mogelijk andere stoffen tegelijkertijd werden ingenomen. De behandeling moet daaraan worden aangepast en bestaat hoofdzakelijk uit het opwekken van braken (binnen het uur) indien de patiënt bij bewustzijn is of een maagspoeling met bescherming van de luchtwegen indien de patiënt bewusteloos is. Als maaglediging geen verbetering meebrengt, moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. Nadien kan een osmotisch laxerend middel worden toegediend. Een bijzondere aandacht moet gaan naar de ondersteuning van respiratoire en cardiovasculaire functies in intensieve zorgen. Bij coma is de behandeling hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals verstikking tengevolge van ptosis van de tong of aspiratie van maaginhoud moeten worden vermeden. Intraveneuze toediening van vocht is nodig om dehydratatie te voorkomen. Bij combinatie met andere sedativa is het van primordiaal belang de vitale functies te ondersteunen. Het is bekend dat het effect na inname van een zeer hoge dosis lange tijd kan aanhouden. Geforceerde diurese of hemodialyse hebben weinig nut.

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

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: derivaten van benzodiazepines, ATC-code: N05B A12.

XANAX bevat een triazolobenzodiazepine. Alle benzodiazepines vertonen kwalitatief gelijkaardige eigenschappen: anxiolyse, hypnosedatie, myorelaxatie, anticonvulsie. Toch bestaan er kwantitatieve farmacokinetische verschillen, die tot diverse toepassingsgebieden hebben geleid.

Algemeen wordt aangenomen dat de werking van benzodiazepines berust op een versterking van de neurale inhibitie, gemedieerd door gamma-aminoboterzuur.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### XANAX tabletten

Eén tot twee uur na orale toediening van de XANAX tabletten worden de maximale plasmaspiegels bereikt.

### XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte

Na inname van XANAX Retard tabletten of XANAX tabletten is de biologische beschikbaarheid van alprazolam hetzelfde; alprazolam wordt wel trager geabsorbeerd uit de XANAX Retard tabletten. Hierdoor is de maximale plasmaconcentratie ongeveer de helft in vergelijking met eenzelfde dosis XANAX tabletten. De maximale plasmaconcentratie van alprazolam wordt tussen 5 en 11 uur na inname bereikt. Dit is te wijten aan het feit dat de plasmaconcentratie van alprazolam relatief constant blijft gedurende deze periode. De farmacokinetiek is lineair tot een dosis van 10 mg. De halfwaardetijd en de concentratie van de metabolieten zijn voor beide tabletten nagenoeg gelijk wat er op wijst dat beide tabletten dezelfde metabolisme en eliminatie hebben. Na inname van XANAX Retard om de 12 uur of na inname van eenzelfde dosis XANAX tabletten verdeeld over 4 toedieningen per dag, zijn de maximale en minimale concentraties tijdens steady-state hetzelfde.

### XANAX druppels

De farmacokinetiek van de druppels is vergelijkbaar met die van de tabletten.

### ALPRAZOLAM

De halfwaardetijd van alprazolam ligt tussen 12 tot 15 uur en bedraagt gemiddeld 16 uur bij ouderen. Alprazolam wordt voornamelijk geoxideerd. De belangrijkste metabolieten van alprazolam zijn alfa-hydroxy-alprazolam en een benzophenonderivaat. De plasmaspiegels van deze metabolieten zijn uiterst laag. De biologische activiteit van alfa-hydroxy-alprazolam bedraagt ongeveer de helft van deze van alprazolam. Hun halfwaardetijd blijkt tot dezelfde orde van grootte te behoren als die van alprazolam.

Het benzophenonderivaat is nagenoeg inactief.

Alprazolam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

In vitro is alprazolam voor 80 % gebonden aan serumproteïnen.

## 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

### Mutagenese, carcinogenese, vruchtbaarheid en oculaire effecten

Alprazolam was niet mutageen in de in vitro Ames-test. Alprazolam veroorzaakte geen chromosomale afwijkingen in de in vivo micronucleus test bij ratten tot de hoogste geteste dosis van 100 mg/kg.

Tijdens onderzoeken van biologische testen van twee jaar met alprazolam werd geen spoor van carcinogeen potentieel opgemerkt bij ratten bij doses tot 30 mg/kg (een equivalente dosis van 4,8 mg/kg bij de mens) en bij muizen bij doses tot 10 mg/kg (een equivalente dosis van 0,8 mg/kg bij de mens), waarden die ongeveer respectievelijk 28 maal en 5 maal de aanbevolen maximale dagelijkse blootstelling van 10 mg (0,17 mg/kg) bij de mens zijn.

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

Wanneer ratten oraal werden behandeld met alprazolam aan 3, 10 en 30 mg/kg (een equivalente dosis van 0,5 mg/kg tot 4,8 mg/kg bij de mens) gedurende 2 jaar, wat 3 tot 28 maal de maximale dagelijkse blootstelling bij de mens vertegenwoordigt, werd een tendens vastgesteld van een dosisafhankelijke verhoging van de incidentie van cataract en corneale vascularisatie, respectievelijk bij vrouwelijke en mannelijke exemplaren. Deze letsels traden pas 11 maanden na behandeling op.

Tijdens studies met honden gedurende een periode van 12 maanden over de toxiciteit bij herhaalde dosering traden convulsies op bij doses van 3 mg/kg (een equivalente dosis van 1,7 mg/kg bij de mens) of meer, wat ongeveer 10 maal de maximale dagelijkse blootstelling bij de mens vertegenwoordigt. De duur en de incidentie van de convulsieve episodes hing af van de dosis en deze episodes waren soms fataal. De relevantie bij de mens werd niet vastgesteld.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### XANAX 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg tabletten

De hulpstoffen zijn: lactose, microkristallijne cellulose, watervrije colloïdale silica, maïszetmeel, magnesiumstearaat en natriumdocusaat (85 %) - natriumbenzoaat (15 %) poeder. De tabletten van 0,5 mg alprazolam bevatten eveneens erytrosine (E127) aluminiumlak als kleurstof. De tabletten van 1 mg bevatten eveneens erytrosine (E127) aluminiumlak en indigokarmijn (E132) aluminiumlak als kleurstoffen.

#### XANAX Retard 0,5 mg, 1 mg, 2 mg en 3 mg tabletten met verlengde afgifte

De hulpstoffen zijn: lactose, methylhydroxypropylcellulose, watervrije colloïdale silica en magnesiumstearaat. Daarnaast bevatten de blauwe tabletten van 0,5 mg en 2 mg indigokarmijn (E132) aluminiumlak als kleurstof.

#### XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

De hulpstoffen zijn: ethanol 96%, propyleenglycol, natriumsaccharinaat, synthetisch pompelmoesaroma en water.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

XANAX tabletten: 36 maanden.

XANAX druppels voor oraal gebruik, oplossing: 36 maanden. Binnen 90 dagen na opening gebruiken.

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte: 24 maanden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren bij kamertemperatuur (15°-25°C).

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

XANAX deelbare tabletten:

- tabletten van 0,25 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 20, 50 en 50 (unit-dose).
- tabletten van 0,5 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 20, 50 en 50 (unit-dose).
- tabletten van 1,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 20, 50 en 50 (unit-dose).
- tabletten van 2,0 mg: flesje met 50.
- 

XANAX Retard tabletten met verlengde afgifte:

- tabletten van 0,5 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 30 en 100 (unit-dose).
- tabletten van 1,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 30 en 100 (unit-dose).
- tabletten van 2,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 30 en 100 (unit-dose).
- tabletten van 3,0 mg: geperforeerde blisterverpakkingen met 10, 20, 30 en 100 (unit-dose).
-

samenvatting van de productkenmerken

XANAX druppels voor oraal gebruik, oplossing: fles van 20 ml à 0,75 mg/ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel

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

XANAX 0,25 mg tabletten: BE120994

XANAX 0,5 mg tabletten: BE120933

XANAX 1 mg tabletten: BE135046

XANAX 2 mg tabletten: BE147576

XANAX Retard 0,5 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173223

XANAX Retard 1 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173232

XANAX Retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173241

XANAX Retard 3 mg tabletten met verlengde afgifte: BE173257

XANAX 0,75 mg/ml druppels voor oraal gebruik: BE187311

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

13/09/1982 (BE120994; BE120933); 18/08/1986 (BE135046); 26/05/1989 (BE147576); 13/02/1996 (BE173223; BE173232; BE173241; BE173257); 14/10/1997 (BE187311).

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 04/2016**

**DATUM VAN DE GOEDKEURING VAN DE TEKST: 05/2016**