

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alprazolam ratiopharm 1 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1 mg Alprazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 96,53 mg Lactose-Monohydrat

Jede Tablette enthält 0,12 mg Natriumbenzoat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hellblaue, ca. 10 mm lange, längliche Tablette mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Angstzuständen.

Alprazolam ist nur indiziert, wenn die Störung schwerwiegend oder behindernd ist, oder wenn der Patient infolge der Störung unter übermäßigen Beschwerden leidet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlungsdauer soll so kurz wie möglich sein. Die Notwendigkeit der Behandlung mit Alprazolam und die adäquate Dosierung soll bei jedem Patienten in regelmäßigen Abständen neu eingeschätzt werden. Die Gesamttherapiedauer soll - einschließlich der Phase der schrittweisen Dosisreduktion - 8 bis 12 Wochen nicht überschreiten. Unter bestimmten Umständen kann eine länger dauernde Behandlung erforderlich sein; dies soll jedoch erst nach neuerlicher Bewertung des Zustandes des Patienten erfolgen.

Die jeweils optimale Dosierung von Alprazolam richtet sich nach der Schwere der Symptomatik und dem Ansprechen des Patienten.

Mit einer täglichen Dosis von 0,5 mg bis 3 mg, aufgeteilt auf mehrere Einzelgaben, kann die Symptomatik der Angstzustände bei den meisten Patienten üblicherweise wirksam behandelt werden. Eine Tagesmaximaldosis von 3 mg soll unter keinen Umständen überschritten werden. Alkoholranke und Patienten, die vorher noch nie psychotrope Arzneimittel angewendet haben, benötigen im Allgemeinen geringere Dosen als Patienten, die bereits mit Tranquilizern, Antidepressiva oder Hypnotika behandelt wurden. Zur Vermeidung einer Ataxie und Über-Sedierung wird empfohlen, die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen soll die Dosis reduziert werden.

Falls erforderlich, soll zuerst die Dosis am Abend erhöht werden, bevor die Dosis am Tag erhöht wird.

Erwachsene

Anfangsdosierung: 0,25 mg bis 0,5 mg, 3mal täglich.

Falls erforderlich, kann die Dosis in Abständen von 3 - 4 Tagen erhöht werden auf:

Erhaltungsdosierung: 0,5 mg bis maximal 3 mg pro Tag, aufgeteilt auf mehrere Einzelgaben.

Ältere, geschwächte Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Die Ausscheidung des Wirkstoffes ist vermindert und bei älteren Patienten ist, wie mit anderen Benzodiazepinen, die Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff erhöht.

Anfangsdosierung: 0,25 mg 2mal oder 3mal täglich.

Falls erforderlich und falls es die Krankheit zulässt, kann die Dosis in Abständen von 3 - 4 Tagen erhöht werden auf:

Erhaltungsdosierung: maximal 1,5 mg pro Tag, aufgeteilt auf mehrere Einzelgaben.

Für gebrechliche ältere Patienten oder geschwächte Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wird eine reduzierte Dosis (0,75 mg pro Tag) empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht belegt. Daher wird die Anwendung von Alprazolam nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Tabletten zum Einnehmen.

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden.

Beendigung der Therapie

Die Dosis soll schrittweise vermindert werden. Es wird empfohlen, die Tagesdosis von Alprazolam um nicht mehr als 0,5 mg alle 3 Tage zu reduzieren. Bei manchen Patienten kann allerdings sogar eine noch langsamere Dosisreduktion erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Alprazolam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz
- Akute Intoxikation durch Alkohol oder andere ZNS-aktive Substanzen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung von Alprazolam nicht empfohlen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung hat die Behandlung mit Vorsicht zu erfolgen.

Benzodiazepine und verwandte Produkte sollen bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer Sedierung und/oder Skelettmuskel-Schwäche besteht. Diese kann Stürze fördern, oftmals mit schweren Konsequenzen für diese Patientengruppe.

Bei älteren und/oder geschwächten Patienten wird die allgemein übliche Praxis der Anwendung

der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen, um die Entstehung einer Ataxie oder übermäßigen Sedierung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund der Gefahr einer Atemdepression haben Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz eine niedrigere Dosis einzunehmen.

Benzodiazepine sind nicht zur Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen indiziert, da sie die Entstehung einer Enzephalopathie begünstigen können.

Benzodiazepine sind nicht zur Primärbehandlung psychotischer Erkrankungen geeignet. In einigen Fällen wurden bei Patienten mit latenter Depression manische Episoden beschrieben.

Benzodiazepine sind bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sind bei Patienten mit einer schweren Depression oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet werden, nicht allein zur Behandlung von Depressionen anzuwenden, da sie zum Suizid führen bzw. das Risiko eines Suizids erhöhen können. Daher ist Alprazolam mit Vorsicht anzuwenden und eine Verschreibung bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer depressiven Erkrankung oder suizidalen Neigungen nur eingeschränkt erfolgen.

Toleranzentwicklung

Bei wiederholter Anwendung über mehrere Wochen hinweg kann ein Nachlassen der Wirksamkeit der hypnotischen Wirkungen von Benzodiazepinen erfolgen.

Abhängigkeit

Der Gebrauch von Benzodiazepinen kann zur körperlichen und psychischen Abhängigkeit von diesen Arzneimitteln führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Höhe der Dosierung und der Länge der Behandlungsdauer. Es besteht auch ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese. Eine Arzneimittelabhängigkeit kann bei therapeutischen Dosen und/oder bei Patienten ohne individuelle Risikofaktoren erfolgen. Es besteht, unabhängig von der angstlösenden oder hypnotischen Indikation, ein erhöhtes Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit bei der gemeinsamen Anwendung verschiedener Benzodiazepine. Der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde ebenfalls berichtet.

Nach Auftreten einer körperlichen Abhängigkeit entwickeln sich bei plötzlichem Absetzen der Therapie Entzugserscheinungen wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnliche Angstzustände, Anspannung, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, Verwirrung und Reizbarkeit. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Depersonalisierung, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln in den Gliedmaßen, Licht-, Geräusch- und Berührungsempfindlichkeit, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. Entzugserscheinungen können mehrere Tage nach Beendigung der Therapie auftreten.

Angstzustände durch Rebound-Effekt

Beim Absetzen der Benzodiazepin-Behandlung kann es zu einem vorübergehenden Syndrom kommen, bei dem die Symptome, die ursprünglich Anlass für die Behandlung waren, in verstärkter Form wieder auftreten. Es kann mit anderen Reaktionen einschließlich Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlaflosigkeit und Unruhe einhergehen. Da die Gefahr von Entzugs- und Rebound-Phänomenen nach abruptem Therapieabbruch größer ist, wird eine schrittweise Dosisreduzierung empfohlen.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer soll so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und einschließlich der Ausschleichphase einen Zeitraum von 8-12 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung dieses Zeitraums soll nur nach vorheriger erneuter Untersuchung der Situation erfolgen.

Es ist sinnvoll, den Patienten zu Beginn der Behandlung auf die begrenzte Behandlungsdauer hinzuweisen und ihn genau über die schrittweise Dosisreduzierung aufzuklären. Außerdem ist es wichtig, dass sich der Patienten der Möglichkeit eines Rebound-Effekts bewusst ist, um so Angstgefühle hinsichtlich solcher Symptome soweit wie möglich zu vermeiden, wenn diese beim Absetzen des Arzneimittels auftreten. Bei Benzodiazepinen mit kurzer Wirkungsdauer gibt es Hinweise, dass die Entzugssymptome während des Dosierungsintervalls – vornehmlich bei hohen Dosen – auftreten können. Werden Benzodiazepine mit langer Wirkungsdauer angewendet, so ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass ein Wechsel zu Benzodiazepinen mit kurzer Wirkungsdauer aufgrund des Auftretens möglicher Entzugssymptome zu vermeiden ist.

Amnesie

Benzodiazepine können eine anterograde Amnesie auslösen. Dieser Zustand tritt meistens einige Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auf (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass bei der Anwendung von Benzodiazepinen Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Albträume, verstärkte Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, oneiroides Delirium und andere unerwünschte Verhaltensstörungen auftreten können. In solchen Fällen ist das Arzneimittel abzusetzen. Sie treten insbesondere bei Kindern und älteren Patienten auf.

Risiko bei der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Aufgrund dieser Risiken soll die gleichzeitige Verschreibung mit diesen Opioiden nur Patienten vorbehalten sein, für die alternative Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen. Falls entschieden wird, Alprazolam gleichzeitig mit Opioiden zu verschreiben, soll die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung beobachtet werden. Insofern wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Betreuer (wenn notwendig) zu informieren, sich dieser Symptome bewusst zu sein (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völliger Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 0,12 mg Natriumbenzoat in jeder Tablette. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wirkung von Benzodiazepinen kann bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol oder anderen zentraldämpfenden Beruhigungsmitteln verstärkt werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol wird nicht empfohlen.

Besondere Vorsicht ist bei Arzneimitteln angebracht, welche die Atemfunktion beeinträchtigen, wie z. B. Opioide (Analgetika, Antitussiva, Substitutionstherapien). Dies gilt vor allem bei älteren Personen.

Opioide: Die gleichzeitige Anwendung von Sedativa wie Benzodiazepinen mit Opioiden erhöht aufgrund der dämpfenden Wirkung auf das ZNS das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollen begrenzt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Alprazolam ist in Kombination mit anderen zentraldämpfenden Beruhigungsmitteln mit Vorsicht anzuwenden. Eine Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kann im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, einigen Antidepressiva, Opioiden, Antikonvulsiva, Anästhetika und sedierenden H1-Antihistaminika auftreten. Bei paralleler Gabe von Opioiden kann es jedoch auch zu einer gesteigerten Euphorie kommen, was zu einer verstärkten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Wird Alprazolam zusammen mit Arzneimitteln verabreicht, die das Leberenzym CYP3A4 hemmen, kann es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen, was zum Anstieg der Plasmaspiegel von Alprazolam führt.

Die gemeinsame Anwendung von Alprazolam und starken CYP3A4-Hemmern wie Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), Proteasehemmern, Nefazodon, Fluvoxamin, Fluoxetin, Dextropropoxyphen, Cimetidin, oralen Kontrazeptiva, Sertralin, Diltiazem oder einigen Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Troleandomycin) hat mit Vorsicht zu erfolgen und eine erhebliche Dosisreduktion soll in Betracht gezogen werden.

Digoxin: Insbesondere bei älteren Patienten wurde über einen Anstieg der Digoxin-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Anwendung von 1 mg Alprazolam täglich berichtet. Daher sind Patienten, die Alprazolam und Digoxin gleichzeitig erhalten, engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Digoxintoxizität zu kontrollieren.

Carbamazepin: Wegen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen kann bei Patienten, die Carbamazepin (CYP3A4-Induktor) einnehmen, die Wirkung von Alprazolam vermindert sein. In der Eliminationsphase sind die Plasmakonzentrationen von Alprazolam von bestimmten metabolisierenden Leberenzymen (insbesondere CYP3A4) abhängig und werden von Arzneimitteln vermindert, die die Bildung dieser Enzyme induzieren.

Muskelrelaxantien: Wenn Alprazolam während einer Behandlung mit Muskelrelaxantien angewendet wird, muss vor allem zu Beginn mit einer Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung gerechnet werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Clozapin ist das Risiko von Atemstillstand und/oder Herzstillstand erhöht.

Imipramin und Desipramin: Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam (in Dosen bis zu 4 mg/Tag) mit Imipramin und Desipramin einen Anstieg der

Steady-State-Plasmaspiegel dieser Substanzen von 31% bzw. 20% verursacht. Die klinische Bedeutung dieser Veränderung ist bis jetzt ungeklärt.

Warfarin: Auswirkungen auf die Prothrombinzeiten und die Warfarinplasmaspiegel konnten nicht nachgewiesen werden.

Johanniskraut: Die Daueranwendung von Johanniskraut kann die klinische Wirkung von Alprazolam verringern. Bei einem plötzlichen Abbruch einer Therapie mit Johanniskraut können Überdosierungssymptome von Alprazolam auftreten.

Interaktionen mit Propranolol oder Disulfiram sind nicht bekannt. CYP3A4 induzierende Substanzen (z. B. Rifampicin, Phenytoin) können die Wirkung von Alprazolam verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Vielzahl von Daten, die auf Kohortenstudien basiert, deutet darauf hin, dass eine Benzodiazepin-Exposition im ersten Trimester nicht mit einem erhöhten Risiko einer schweren Fehlbildung einhergeht. Allerdings konnte in einigen frühen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Gaumenspalten festgestellt werden. Die Daten wiesen darauf hin, dass das Risiko des Auftretens einer Gaumenspalte bei einem Säugling nach mütterlicher Benzodiazepin-Exposition weniger als 2/1.000 beträgt im Vergleich zur erwarteten Häufigkeit solcher Defekte von ungefähr 1/1.000 in der Allgemeinbevölkerung.

Eine Benzodiazepin-Behandlung mit hohen Dosen während des zweiten und/oder dritten Schwangerschaftstrimesters führte zu einer Abnahme der aktiven Bewegungen des Fetus und Schwankungen der fetalen Herzfrequenz.

Wenn eine medizinisch notwendige Behandlung im Spätstadium der Schwangerschaft erforderlich ist, kann auch bei niedrigen Dosen das floppy infant-Syndrom mit Symptomen wie axialer Muskelhypotonie und Trinkschwäche auftreten und zu einer verringerten Gewichtszunahme führen. Diese Anzeichen sind reversibel, können aber abhängig von der Halbwertszeit des Arzneimittels 1 bis 3 Wochen andauern. Bei hohen Dosen können bei Neugeborenen Atemdepression oder -stillstand und Hypothermie auftreten. Außerdem können Neugeborene bis zu einigen Tagen nach der Geburt Entzugssymptome wie Übererregbarkeit, Agitiertheit und Tremor aufweisen, selbst wenn kein infant floppy-Syndrom erkennbar ist. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt ist abhängig von der Halbwertszeit des Arzneimittels.

Bei Berücksichtigung dieser Daten kann die Anwendung von Alprazolam während der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden, wenn die therapeutischen Indikationen und Dosierungen genau eingehalten werden.

Wenn eine Behandlung mit Alprazolam im Spätstadium der Schwangerschaft erforderlich ist, sind hohe Dosen zu vermeiden und Entzugssymptome und/oder das floppy infant-Syndrom bei Neugeborenen zu überwachen.

Stillzeit

Alprazolam wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Dennoch wird die Anwendung von Alprazolam während der Stillzeit nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

auswirken. Bei auftretendem Schlafmangel erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eingeschränkter Aufmerksamkeit (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollen vor dieser Gefahr gewarnt werden und angewiesen werden, während der Behandlung keine Fahrzeuge zu lenken und keine Maschinen zu bedienen. Diese Effekte werden durch Alkohol verstärkt (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet und im Verlauf der Behandlung mit Alprazolam mit den folgenden Häufigkeiten berichtet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich (≥ 1.000 bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Symptome, die mit einem Stern (*) markiert sind, treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung oder bei höherer Dosierung auf und bilden sich in der Regel im Laufe der weiteren Behandlung zurück.

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Hyperprolactinaemie

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrtheit*, Depression

Gelegentlich: Halluzinationen, Wutanfälle, aggressives Verhalten, Feindseligkeit, Angst, Agitiertheit, Änderungen der Libido, Schlaflosigkeit, anomales Denken, Nervosität, Stimulation

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Sedierung, Verschlafenheit*

Häufig: Ataxie*, Koordinationsstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, schleppende Sprache, Konzentrationsstörungen, Schwindelgefühl*, Kopfschmerz*, Schwindel

Gelegentlich: Amnesie, Dystonie*, Tremor

Nicht bekannt: Störungen des vegetativen Nervensystems, emotionale Stumpfheit*, verminderte Aufmerksamkeit*

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen*

Nicht bekannt: Doppeltssehen*

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Tachycardie

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Verstopfte Nase

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation, Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen

Nicht bekannt: Diarrhoe, Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss, Dysphagie

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen, Ikterus

Nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis

Nicht bekannt: Angioödem, Hautreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskuloskelettale Schwäche*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Inkontinenz, Harnretention

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: sexuelle Funktionsstörung, menstruelle Unregelmäßigkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie, Reizbarkeit

Nicht bekannt: peripheres Ödem, Ermüdung*

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtsveränderung, Anstieg des Augeninnendrucks

Amnesie

Eine anterograde Amnesie kann auch bei therapeutischer Dosierung auftreten, wobei das Risiko sich mit steigender Dosis erhöht. Eine Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4).

Depression

Bei depressiver Prädisposition kann es unter Behandlung mit Benzodiazepinen zur Manifestation latenter Depressionen kommen.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und weitere unerwünschte Verhaltensauffälligkeiten sind beschrieben worden. Paradoxe Reaktionen dieser Art treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei älteren Patienten auf. Bei Auftreten paradoxer Reaktionen ist die Behandlung zu stoppen.

Abhängigkeit

Wenn die Anwendung (selbst bei therapeutischen Dosen) zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit führt: Ein Therapieabbruch kann zu Entzugserscheinungen oder „Rebound“-Phänomenen führen. Es kann zur psychischen Abhängigkeit kommen. Der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Allgemeine Informationen über Toxizität

Wie bei anderen Benzodiazepinen stellt eine Überdosierung keine Lebensbedrohung dar, es sei denn, sie liegt in Zusammenwirkung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) vor. Bei der Behandlung einer Überdosierung mit einem Arzneimittel ist immer in Betracht zu ziehen, dass mehrere Mittel angewendet worden sein könnten. Die Behandlung ist entsprechend anzupassen.

Symptome

Eine Überdosierung mit Benzodiazepinen äußert sich im Allgemeinen durch unterschiedliche Stadien einer Dämpfung des Zentralnervensystems und kann von Benommenheit bis zum Koma reichen. In leichteren Fällen treten Symptome wie Schläfrigkeit, geistige Verwirrung und Lethargie auf. Bei schwerwiegenderen Formen treten Symptome wie Ataxie, Hypotonie, Muskeler schlaffung und Atemdepression auf, selten Koma und sehr selten Tod.

Therapie

Nach einer Überdosierung mit oralen Benzodiazepinen ist bei Patienten, die bei Bewusstsein sind, das Erbrechen innerhalb 1 Stunde einzuleiten bzw. bei bewusstlosen Patienten unter Atemwegsintubation eine Magenspülung durchzuführen. Wenn eine Magenentleerung zu keiner Verbesserung führt, ist Aktivkohle zu geben, um die Resorption zu verringern. Während der intensivmedizinischen Pflege sind insbesondere die Atmung und die kardiovaskulären Funktionen zu überwachen.

Forcierte Diurese und Hämodialyse sind wirkungslos.

Die Anwendung von Flumazenil als Antidot kann zweckmäßig sein.

Die Behandlung komatöser Patienten ist in erster Linie symptomatisch. Es sind Maßnahmen zu treffen, die mögliche Komplikationen wie Asphyxie durch eine zurückfallende Zunge oder Aspiration des Mageninhalts vermeiden. Einer Dehydratation kann durch intravenöse Flüssigkeitszufuhr entgegengewirkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepinderivate
ATC-Code: N05BA12

Alprazolam ist ein wirksames Anxiolytikum. Wie andere Benzodiazepine besitzt Alprazolam zusätzlich zu seiner anxiolytischen Wirkung sedative, hypnotische, muskelerschlaffende und antikonvulsive Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Alprazolam wird nach oraler Verabreichung rasch absorbiert. Nach oraler Gabe beträgt die Bioverfügbarkeit 80% und mehr. Maximale Plasmaspiegel werden 1 bis 2 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht.

Distribution

Nach Einmalgabe sind die Plasmaspiegel direkt proportional zur verabreichten Dosis. Maximale Plasmaspiegel von 8 bis 37 ng/ml wurden nach Gabe einer Dosis von 0,5 mg bis 3 mg beobachtet. Nach mehrmaliger Anwendung von 1,5 mg bis 10 mg/Tag, betrug der durchschnittliche Steady-State-Spiegel 18,3 bis 100 ng/ml.

In vitro sind 70% des Alprazolam an Serumproteine gebunden.

Metabolismus

Die wichtigsten Metaboliten von Alprazolam, die im Urin erscheinen, sind alpha-Hydroxy-Alprazolam und ein Benzophenon-Derivat. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind alpha-Hydroxy-Alprazolam und 4-Hydroxy-Alprazolam.

Das Benzophenon-Derivat ist praktisch inaktiv. Die biologische Aktivität von alpha-Hydroxy-Alprazolam ist vergleichbar mit der von Alprazolam, während 4-Hydroxy-Alprazolam ungefähr 10mal weniger aktiv ist. Die Plasmaspiegel dieser Metaboliten sind gering. Ihre Halbwertszeiten scheinen die gleiche Größenordnung wie Alprazolam zu haben. Daher besitzen die Metaboliten nur einen geringen Anteil an der biologischen Aktivität von Alprazolam.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Alprazolam beträgt zwischen 12 und 15 Stunden. Bei älteren Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit signifikant erhöht. Alprazolam und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten, die über 24 Monate hindurch Alprazolam erhielten, gab es eine offensichtliche Tendenz zu einer dosisabhängigen Zunahme von Katarakten bei weiblichen und von Korneavaskularisationen bei männlichen Tieren.

In einer Studie zur chronischen Toxizität (12 Monate) an Hunden traten bei hohen peroralen Dosierungen Konvulsionen auf, die bei einigen Tieren letal endeten. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential.

Alprazolam hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten. Wird es trächtigen Tieren in relativ hohen Dosen verabreicht, kann es jedoch zu Verzögerungen in der Entwicklung der Feten kommen.

Waren Mäuse und Ratten im pränatalen Stadium Benzodiazepinen, einschließlich Alprazolam, ausgesetzt, führte dies zu Verhaltensveränderungen im späteren Leben. Die mögliche Signifikanz solcher Veränderungen für den Menschen ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Docusat-Natrium
Natriumbenzoat
Vorverkleisterte Stärke
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Indigocarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister

Packung mit 10, 10x1, 20, 20x1, 30, 40x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 100, 100x1 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.-Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66

E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24843

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Juli 2007

10. STAND DER INFORMATION

03.2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung