

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten
Alprazolam AL 1 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 92,15 mg Lactose und 0,12 mg Natriumbenzoat.

Alprazolam AL 1 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 1 mg Alprazolam
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 91,71 mg Lactose und 0,12 mg Natriumbenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten

Rosafarbene, oblonge Tablette mit Bruchkerbe auf der Oberseite und der Prägung: „APZM 0,5“ auf der Unterseite.

Alprazolam AL 1 mg Tabletten

Hellblaue, oblonge Tablette mit Bruchkerbe auf der Oberseite und der Prägung: „APZM 1“ auf der Unterseite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Alprazolam ist indiziert zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen.

Alprazolam ist nur indiziert, wenn die Angstzustände schwerwiegend oder beeinträchtigend sind oder für den Betroffenen eine extreme Belastung darstellen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wenn möglich, sollte die Behandlung vom selben Arzt eingeleitet, überwacht und abgeschlossen werden.

Dosierung

Angstzustände

Die medikamentöse Behandlung von Angstzuständen sollte immer begleitend erfolgen. Anfangsdosis: 0,25 bis 0,5 mg dreimal täglich. Die Dosis sollte individuell angepasst werden. Als Erhaltungsdosis werden 0,5 bis 3 mg täglich in geteilten Dosen verabreicht. Bei älteren und empfindlichen Patienten werden anfangs 0,25 mg zwei- bis dreimal täglich gegeben (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis kann je nach Bedarf schrittweise erhöht werden.

Bei älteren Menschen können bei hohen Dosen Verwirrheitszustände auftreten.

Dauer der Behandlung

Alprazolam AL sollte in der geringstmöglichen wirksamen Dosis, für die kürzestmögliche Behandlungsdauer und für maximal 2 bis 4 Wochen angewendet werden. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung muss regelmäßig überprüft werden.

den. Eine Langzeitbehandlung wird nicht empfohlen. Das Risiko einer Abhängigkeit kann mit der Dosis und der Dauer der Behandlung zunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dauer der Behandlung sollte mit dem Patienten abgesprochen werden, und der Patient sollte auf die möglichen Nebenwirkungen zu Behandlungsbeginn hingewiesen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren nicht empfohlen.

Absetzen

Die Dosis muss schrittweise reduziert werden, um Entzugssymptome zu vermeiden. Ein abruptes Absetzen von Benzodiazepinen kann zu Parästhesien, Wahrnehmungsveränderungen und Depersonalisation während einer oder mehrerer Wochen führen. Es wurde auch über Entzugserscheinungen in Form von leichter Dysphorie und Schlaflosigkeit berichtet, sowie über Magen- und Muskelkrämpfe, Erbrechen, Schwitzen und Zittern. In einigen Fällen wurde über Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein und 2 bis 4 Wochen nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2). Eine Verlängerung der Behandlung darüber hinaus darf nicht ohne Neubewertung der Situation erfolgen.

Es ist ratsam, den Patienten zu Beginn der Therapie darüber zu informieren, dass die Behandlung zeitlich begrenzt sein wird, und die schrittweise Reduzierung der Dosierung genau zu erklären. Es gibt Hinweise darauf, dass bei der Anwendung kurzwirksamer Benzodiazepine, insbesondere bei hohen Dosen, innerhalb des Dosierungsintervalls Entzugssymptome auftreten können. Wenn langwirksame Benzodiazepine angewendet werden, ist es wichtig, den Patienten darüber zu informieren, dass nicht auf ein kurzwirksames Benzodiazepin umgestiegen werden sollte, da es dann zu Entzugssymptomen kommen kann.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Alprazolam zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranz

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen über einige Wochen kann es zu einem Verlust der Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko für eine Abhängigkeit steigt mit der Dosis und Dauer der Behandlung sowie in Kombination mit verschiedenen Benzodiazepinen. Ein erhöhtes Risiko besteht außerdem bei Patienten mit Alkohol- und Medikamentenmissbrauch in der Anamnese. Zu einer Abhängigkeit kann es bei Anwendung therapeutischer Dosen und/oder bei Patienten ohne besondere Risikofaktoren kommen.

Sobald sich eine Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein abrupter Behandlungsabbruch von Entzugssymptomen begleitet. Dazu können Kopf- und Muskelschmerzen, extreme Angstzustände, Spannungszustände, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, Verwirrung und Verstärkung zählen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Berührung, Halluzinationen und epileptische Anfälle. Die Entzugssymptome können mehrere Tage nach Behandlungsende auftreten. Bei Absetzen der Behandlung mit Alprazolam sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

Missbrauch

Arzneimittelmissbrauch ist ein bekanntes Risiko bei Alprazolam und anderen Benzodiazepinen. Patienten, die Alprazolam erhalten, sollten entsprechend überwacht werden. Abzweigung von Alprazolam ist möglich. Es gab Berichte über Todesfälle durch Überdosierung bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln wie Opioiden, anderen Benzodiazepinen und Alkohol. Diese Risiken sollten bei einer Verschreibung oder Abgabe beachtet werden.

Um diese Risiken zu verringern, sollte die geringstmögliche wirksame Dosis und Behandlungsdauer angewendet werden, und die Patienten sollten über die ordnungsgemäße Lagerung und Entsorgung nicht ver-

Alprazolam AL 0,5 mg/-1 mg Tabletten

ALIUD PHARMA

wendeter Arzneimittel informiert werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

Benzodiazepine sollten nur mit größter Vorsicht bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit in der Anamnese angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schlaflosigkeit und Angstzustände durch Rebound-Effekt

Bei Absetzen der Behandlung mit Alprazolam kann sich ein vorübergehendes Syndrom entwickeln, bei dem die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin führten, verstärkt wieder auftreten. Das Syndrom kann mit anderen Symptomen wie Stimmungsschwankungen, Angstzuständen oder Schlafstörungen und Unruhezuständen einhergehen. Da das Risiko für das Auftreten von Absetzsymptomen/Rebound-Effekten nach abruptem Behandlungsabbruch größer ist, wird eine schrittweise Dosisreduzierung empfohlen (Ausschleichen) (siehe Abschnitt 4.2).

Um das Gefühl des Unwohlseins für den Patienten so weit wie möglich zu vermeiden, ist es wichtig, den Patienten über die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen am Ende der Behandlung zu informieren. Bei abruptem Absetzen von Benzodiazepinen können Parästhesien, Wahrnehmungsveränderungen und Gefühle der Unwirklichkeit für eine oder mehrere Wochen auftreten. In einigen Fällen wurde über Krampfanfälle berichtet.

Amnesie

Wie andere Benzodiazepine kann auch Alprazolam eine anterograde Amnesie hervorrufen. Dieser Zustand tritt am häufigsten einige Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels auf.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Während der Behandlung mit Benzodiazepinen können Reaktionen wie Unruhezustände, Agitiertheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Alpträume, verstärkte Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, Delirium und andere Verhaltensstörungen auftreten. In diesem Fall sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Diese Reaktionen treten eher bei Kindern und älteren Patienten auf. Die Verordnung von Benzodiazepinen an Patienten mit Borderline- oder antisozialer Persönlichkeitsstörung sollte mit äußerster Vorsicht vorgenommen werden.

Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte aufgrund der Gefahr einer Atemdepression eine niedrigere Dosis angewendet werden.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Alprazolam bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind Benzodiazepine nicht angezeigt, da sie die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie begünstigen können.

Psychosen

Benzodiazepine sollten nicht zur primären Behandlung von Psychosen angewendet werden.

Depressionen und Selbstmordgedanken

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen angewendet werden, da sie das Risiko eines Suizids herbeiführen oder erhöhen können. Alprazolam sollte mit Vorsicht angewendet und die Verschreibungsmenge bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer depressiven Störung oder suizidalen Neigungen begrenzt werden. In Zusammenhang mit der Einnahme von Alprazolam sind manische und hypomanische Episoden bei Patienten mit Depressionen berichtet worden.

Ältere Patienten

Benzodiazepine und deren Derivate sollten bei älteren Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden, aufgrund des Risikos für Sedierung und/oder muskuläre Schwäche und der damit einhergehenden Sturzgefahr mit oftmals schweren Folgen für diese Patientengruppe. Es wird empfohlen, zur Behandlung älterer und/oder geschwächter Patienten grundsätzlich die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden, um Ataxie und übermäßige Sedierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Dextropropoxyphen

Die gleichzeitige Behandlung mit Dextropropoxyphen sollte wegen des Risikos einer Atemdepression vermieden werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alprazolam AL nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen Alkohol

Alkohol und Benzodiazepine haben einen additiven Effekt. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol zusammen mit Alprazolam wird deshalb nicht empfohlen, da diese Kombination die sedative Wirkung von Alprazolam verstärken kann.

Psychotrope Arzneimittel

Alprazolam sollte bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, da die zentral dämpfende Wirkung verstärkt werden kann. Benzodiazepine haben bei Anwendung zusammen mit anderen zentral dämpfenden oder psychotropen Arzneimitteln wie Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, bestimmten Antidepressiva, Narkoanalgetika (z.B. Opioiden), Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika einen additiven Effekt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Narkoanalgetika kann es jedoch auch zu einer gesteigerten Euphorie kommen, was zu einer verstärkten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Clozapin

Clozapin erhöht das Risiko für einen Atem- und/oder Herzstillstand.

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie Alprazolam mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Vorsicht ist bei Arzneimitteln geboten, die eine Atemdepression auslösen, wie z.B. Opiode (Analgetika, Hustenstiller oder Drogensersatztherapie). Dies ist besonders bei älteren Menschen zu beachten.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Substanzen, die das Leberenzym CYP3A4 hemmen und so die Plasmaspiegel von Alprazolam erhöhen, kann es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen.

Alprazolam sollte daher bei Patienten, die solche Arzneimittel anwenden, mit Vorsicht eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisreduktion von Alprazolam notwendig sein.

Itraconazol, ein wirksamer CYP3A4-Hemmer, vergrößert die AUC und verlängert die Eliminationshalbwertszeit für Alprazolam. In einer Studie, bei der gesunde Probanden 200 mg Itraconazol pro Tag und 0,8 mg Alprazolam erhielten, vergrößerte sich die AUC um das 2- bis 3-Fache und die Eliminationshalbwertszeit verlängerte sich auf etwa 40 Stunden. Darüber hinaus wurden Veränderungen der durch Alprazolam beeinflussten psychomotorischen Funktion beobachtet. Itraconazol kann die dämpfenden Wirkungen von Alprazolam auf das ZNS verstärken, und ein Absetzen von Itraconazol kann die therapeutische Wirksamkeit von Alprazolam abschwächen.

Die gleichzeitige Anwendung von wirksamen CYP3A4-Hemmern wie **Itraconazol**, **Ketoconazol**, **Posaconazol**, **Voriconazol**, **HIV-Protease-Hemmern** wird nicht empfohlen. Wird die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und einem wirksamen CYP3A4-Hemmer als notwendig erachtet, so sollte die Alprazolamdosierung auf die Hälfte oder ein Drittel reduziert werden.

Nefazodon hemmt die CYP3A4-vermittelte Oxidation von Alprazolam, was zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentration von Alprazolam und dem Risiko verstärkter Wirkungen auf das ZNS führt. Bei einer Kombination wird daher empfohlen, die Alprazolamdosierung auf die Hälfte zu verringern.

Eine Behandlung mit **Fluvoxamin** verlängert die Halbwertszeit von Alprazolam von 20 auf 34 Stunden und verdoppelt die Alprazolam-

konzentration im Plasma. Im Rahmen einer Kombinationsbehandlung wird eine Halbierung der Alprazolamdosierung empfohlen.

Fluoxetin besitzt eine mäßig hemmende Wirkung auf den Alprazolammetabolismus, die zu erhöhten Plasmaspiegeln führt. Bei gleichzeitiger Anwendung werden daher die psychomotorischen Wirkungen von Alprazolam verstärkt. Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden.

Erythromycin hemmt den Metabolismus von Alprazolam. Der Alprazolamspiegel im Plasma erhöht sich um etwa 50%. Eine Kombination kann eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Andere CYP3A4-Hemmer, die eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Alprazolam bewirken können, sind: **Clarithromycin, Telithromycin, Diltiazem und Fluconazol**. Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden.

Cimetidin verringert die Clearance von Alprazolam, was zu einer möglichen Verstärkung der Wirkung führen kann. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung bedarf noch der Klärung.

CYP3A4-Induktoren

Da Alprazolam durch CYP3A4 metabolisiert wird, können Induktoren dieses Enzyms den Metabolismus von Alprazolam erhöhen.

Wechselwirkungen zwischen Alprazolam und **HIV-Protease-Inhibitoren** (z.B. **Ritonavir**) sind komplex und abhängig von der Behandlungsdauer. Kurzfristige, niedrige Dosierungen von **Ritonavir** führten zu einer starken Abnahme des Abbaus von Alprazolam und damit zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und verstärkten klinischen Effekten von Alprazolam. Bei längerer Exposition gegenüber **Ritonavir** wird diese Hemmung jedoch durch die CYP3A-Induktion ausgeglichen. Aufgrund dieser Wechselwirkung ist eine Dosisanpassung oder ein Absetzen von Alprazolam erforderlich.

Patienten, die gleichzeitig mit Alprazolam und **Theophyllin** behandelt werden, zeigen einen signifikant niedrigeren Alprazolamspiegel im Plasma als Patienten, die ausschließlich Alprazolam erhalten. Das wird möglicherweise durch einen induzierten Metabolismus ausgelöst. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung bedarf noch der Klärung.

Carbamazepin scheint den Alprazolammetabolismus zu fördern und so die Wirkung von Alprazolam abzuschwächen. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung bedarf noch der Klärung. Ähnliche Effekte können bei gleichzeitiger Verabreichung von **Rifampicin** oder **Johanniskraut** erwartet werden.

Auswirkungen von Alprazolam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Alprazolam wurde über einen Anstieg der **Digoxin**-Plasmaspiegel berichtet, insbesondere bei älteren Patienten (> 65 Jahre alt). Daher sollen Patienten, die Alprazolam und Digoxin gleichzeitig anwenden, sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Digoxin-Überdosierung beobachtet werden.

Die Möglichkeit einer Verstärkung des muskelrelaxierenden Effekts (Sturzgefahr) sollte bei Einnahme von Alprazolam während der Therapie mit einem Muskelrelaxans berücksichtigt werden, insbesondere zu Beginn der Alprazolam-Behandlung.

Die Plasmakonzentration von **Imipramin** und seinem Metaboliten Desmethylinipramin kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit Alprazolam aufgrund eines gehemmten Metabolismus um 30% ansteigen.

Die Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Alprazolam

Die folgenden Kombinationen sollten vermieden werden:

Dextropropoxyphen kann den Stoffwechsel von Alprazolam hemmen/die Clearance von Alprazolam verringern, was zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Alprazolam und damit zu einer verstärkten Wirkung von Alprazolam führt. Eine gleichzeitige Behandlung mit **Dextropropoxyphen** sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen, die berücksichtigt werden sollten, wenn eine Dosisanpassung erforderlich sein könnte:

Kontrazeptiva: Die Antibabypille kann den Metabolismus von Benzodiazepinen, einschließlich der Oxidation von Alprazolam, hemmen, was zu höheren Plasmakonzentrationen und einer Verstärkung der Wirkung von Alprazolam führen kann.

Omeprazol kann den Metabolismus von Alprazolam hemmen, was zu höheren Plasmakonzentrationen und einer Verstärkung der Alprazolam-Wirkung führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfangreiche Daten, die in Kohortenstudien erhoben wurden, zeigen, dass eine Exposition im 1. Trimenon nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Fehlbildungen verbunden ist. In einigen frühen epidemiologischen Fallkontrollstudien wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten beobachtet. Anhand der Daten liegt das Risiko für diese Fehlbildung nach Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft durch die Mutter bei weniger als 2 von 1.000 Kindern gegenüber einer erwarteten Rate von etwa 1 von 1.000 Kindern in der Allgemeinbevölkerung.

Die Anwendung von Benzodiazepinen in hoher Dosierung im 2. und/oder 3. Trimenon führt zu einer Abnahme der Kindsbewegungen und einer Variabilität des Herzrhythmus des Feten.

Ist eine Behandlung im letzten Teil der Schwangerschaft medizinisch indiziert, kann es auch bei niedriger Dosierung zu Muskelhypotonie und dadurch bedingter Trinkschwäche („**Floppy-Infant-Syndrom**“) und geringer Gewichtszunahme kommen. Diese Symptome sind reversibel, können aber entsprechend der Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels 1–3 Wochen anhalten. Unter hoher Dosierung können beim Neugeborenen Atemdepression oder Apnoe sowie Hypothermie auftreten. Außerdem kann es ein paar Tage nach der Geburt auch ohne **Floppy-Infant-Syndrom** beim

Neugeborenen zu Absetzerscheinungen mit Übererregbarkeit, Agitiertheit und Tremor kommen. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt ist abhängig von der Eliminationshalbwertszeit des Wirkstoffs.

Die Anwendung von Alprazolam während der Schwangerschaft ist nur unter strenger Einhaltung der Indikation erlaubt, und nur wenn die Anwendung absolut notwendig ist.

Falls Alprazolam einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte der Arzt die Patientin darauf hinweisen, sich unverzüglich mit ihrem Arzt bezüglich eines möglichen Abbruchs der Behandlung in Verbindung zu setzen, wenn sie glaubt, schwanger zu sein oder wenn sie eine Schwangerschaft plant. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus sind Auswirkungen (Hypothermie, Hypotonie und mäßige Atemdepression) auf das Neugeborene zu erwarten. Daher ist die Anwendung während der Wehen nur zulässig, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Darüber hinaus können bei Kindern von Müttern, die während der späten Schwangerschaft regelmäßig Benzodiazepine eingenommen haben, nach der Geburt Entzugssymptome auftreten.

Ist die Anwendung von Alprazolam am Ende der Schwangerschaft notwendig, sollten hohe Dosen vermieden werden und das Neugeborene auf Absetzsymptome und/oder **Floppy-Infant-Syndrom** überwacht werden.

Stillzeit

Alprazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher wird die Anwendung von Alprazolam während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

Alprazolam hat starke Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Alprazolam kann Sedierung, Amnesie sowie eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und der Muskeltätigkeit verursachen, dies kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Die Patienten sollten vor dieser Gefahr gewarnt werden und angewiesen werden, während der Behandlung nicht am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen. Diese Wirkungen werden durch Alkohol verstärkt (siehe Abschnitt 4.5).

Schlafmangel kann das Risiko für eine eingeschränkte Reaktionsfähigkeit erhöhen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Alprazolam AL 0,5 mg/-1 mg Tabletten

ALIUD PHARMA

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Endokrine Erkrankungen				Hyperprolaktinämie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		verminderter Appetit, Anorexie, gesteigerter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Verwirrtheit, Desorientiertheit, verminderte Libido, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität, gesteigerte Libido*	Manie* (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen*, Wut*, Agitiertheit*, Arzneimittelabhängigkeit	Hypomanie*, Aggressivität*, Feindseligkeit*, Wahnvorstellungen*, psychomotorische Unruhe*, Arzneimittelmissbrauch*
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung, Benommenheit, Ataxie, Gedächtnisstörungen, Dysarthrie, Schwindel, Kopfschmerzen	Koordinationsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Lethargie, Tremor	Amnesie, Rauschgefühl	Störungen des vegetativen Nervensystems*, Dystonie*, beeinträchtigte Reaktionsfähigkeit, Sprachschwierigkeiten, Hypotonie
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Mundtrockenheit	Nausea, Erbrechen		gastrointestinale Störungen*, Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen				Hepatitis*, Störungen der Leberfunktion*, Gelbsucht*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis*		Angioödem*, Lichtempfindlichkeitsreaktion*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelschwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz*	Harnretention*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		sexuelle Dysfunktion*	Menstruationsstörungen*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Reizbarkeit		Arzneimittelentzugssyndrom*	peripheres Ödem*
Untersuchungen		Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme		erhöhter intraokularer Druck*

* beobachtet nach der Markteinführung

Depression

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen
Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Erregbarkeit, Aggression, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und andere Verhaltensstörungen können auftreten. Sie sind wahrscheinlicher bei Kindern und älteren Patienten.

Abhängigkeit

Die Anwendung dieses Wirkstoffes kann (selbst bei therapeutischer Dosierung) zu einer physischen Abhängigkeit führen. Das Absetzen der Behandlung kann daher zu Entzugssymptomen oder Reboundphänomenen führen. Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Amnesie

Selbst bei therapeutischer Dosierung kann eine anterograde Amnesie auftreten mit steigendem Risiko bei höheren Dosen. Eine Amnesie kann von unangemessenem

Verhalten begleitet werden (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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung mit Benzodiazepinen zeigt sich gewöhnlich in unterschiedlichen Graden der zentralnervösen Dämpfung, die von Schläfrigkeit bis Koma reichen. Zu den Symptomen einer leichten Überdosierung zählen Schläfrigkeit, Verwirrung und Lethargie. Die Symptome einer schwerwiegen-

deren Überdosierung sind Ataxie, Hypotonie, Atemdepression, selten Koma und sehr selten Tod.

Berichtet wurden auch Schwindel, Dysarthrie und Bewusstlosigkeit, aber auch paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, Aggressivität und Halluzinationen.

Agitiertheit und Halluzinationen treten häufiger unter Alprazolam auf als bei anderen Benzodiazepinen. Es kann zu einer Mydriasis und Miosis kommen.

Krampfanfälle, Arrhythmie und AV-Block wurden beobachtet, ebenfalls Tachykardie, Hypothermie, Übelkeit und Erbrechen.

Toxizität

Eine Dosis von 25–50 mg in Kombination mit Alkohol (2 Promille im Blut) führte bei Erwachsenen zu einer tödlichen Intoxikation. Nach der Gabe von 0,3 mg/kg an ein 8-jähriges Kind wurde eine mittelschwere bis schwerwiegende Intoxikation diagnostiziert. Eine 10 mg-Dosis von einem 13-jährigen Kind eingenommen führte zu einer mittelschweren Intoxikation. Eine schwerwiegende Intoxikation zeigte sich nach Aufnahme von 15 mg (in Kombination mit Alkohol) bei einem Erwachsenen, während 20–40 mg lediglich zu einer mittelschweren Intoxikation führten.

Eine Überdosierung in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) führt zu einem Mortalitätsrisiko. Bei der Behandlung einer Überdosierung mit einem Arzneimittel sollte berücksichtigt werden, dass möglicherweise mehrere Substanzen aufgenommen wurden. Die Behandlung soll entsprechend angepasst werden.

Behandlung

Patienten mit leichten Intoxikationszeichen sollten unter ärztlicher Überwachung ausgeschlafen.

In schweren Fällen sollte eine Magenspülung durchgeführt werden, wobei die Atemwege durch Intubation freigehalten werden müssen, wenn der Patient bewusstlos ist. Wenn der Patient bei Bewusstsein ist, sollte Erbrechen ausgelöst werden. Erscheint das Entleeren des Magens nicht sinnvoll, ist im Allgemeinen Aktivkohle indiziert, um die Resorption zu vermindern. Intensivmedizinisch ist vor allem die Herz-Kreislauffunktion zu überwachen.

In schweren Fällen sollte eine Behandlung mit Benzodiazepin-Antagonisten (z.B. Flumazenil) erwogen werden, wobei aufgrund der längeren Wirkung der Benzodiazepine eine Dauerinfusion empfohlen wird (siehe Fachinformation von Flumazenil-haltigen Arzneimitteln für Dosierungsanweisungen). Flumazenil kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen. Eine forcierte Diurese mittels Hämodialyse bringt keinen Nutzen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA12

Alprazolam ist ein Benzodiazepin mit einem der Struktur hinzugefügten Triazolring. Alprazolam bindet an Benzodiazepin-Rezeptoren und führt daher zu einer Verstärkung des GABA-Systems. Das Arzneimittel zeigt einen raschen Wirkungseintritt bei den häufigen Angstsymptomen wie Agitiertheit, Unruhe- und Spannungszuständen. Unter therapeutischer Dosierung tritt häufig Schläfrigkeit auf, die sich aber unter fortdauernder Behandlung wieder zurückbildet. Bei anxiolytischer Dosierung führt Alprazolam nicht oder nur geringfügig zu Muskelschwäche.

Alprazolam führt zu einer dosisabhängigen Reduktion des REM-Schlafs und einer Verlängerung der REM-Latenz.

Es besteht die Gefahr der Entwicklung einer Toleranz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit von Alprazolam liegt bei etwa 90%. Eine zeitgleiche Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Alprazolam, hat jedoch keinen Einfluss auf die resorbierte Menge. Die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration nach der Einnahme beträgt 1–2 Stunden und die Plasmakonzentration ist proportional zur eingenommenen Dosis. Die Bindung an Serumproteine beträgt für Alprazolam etwa 70%, während die Clearance etwa 1 ml/min/kg Körpergewicht und das Verteilungsvolumen etwa 1 l/kg beträgt.

Alprazolam führt nicht oder nur zu einer geringfügigen Enzyminduktion.

Alprazolam wird zu einem beträchtlichen Teil in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch Hydroxylierung zu α -Hydroxyalprazolam und 4-Hydroxyalprazolam. Vor der Elimination werden diese Metaboliten im Urin glukuronidiert. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Enzym CYP3A4 den Alprazolamstoffwechsel katalysiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Alprazolam beträgt etwa 12 Stunden. Die wichtigsten Metaboliten sind biologisch aktiv, und ihre Halbwertszeit ist mit derjenigen von Alprazolam vergleichbar. Sie liegen nur in geringen Konzentrationen vor, weshalb sie praktisch kaum zu der pharmakologischen Wirkung beitragen. Bei älteren männlichen Patienten kann eine verlängerte Halbwertszeit vorliegen (etwa 19 Stunden). Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alprazolam war im *In-vitro*-Ames-Test nicht mutagen. Alprazolam verursachte keine Chromosomenaberrationen im *In-vivo*-Mikronukleustest an Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis von 100 mg/kg, die 500-mal höher ist als die empfohlene Tageshöchstosis beim Menschen von 10 mg/Tag.

In zweijährigen Bioassay-Studien mit Alprazolam wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 30 mg/kg/Tag (das 150-Fache der empfohlenen Tageshöchstosis für den Menschen von 10 mg/Tag) und bei Mäusen bis zu einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (das 50-Fache der empfohlenen Tageshöchstosis für den Menschen von 10 mg/Tag) keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial festgestellt.

Alprazolam beeinträchtigte die Fruchtbarkeit von Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis von 5 mg/kg/Tag nicht, was dem 25-Fachen der für den Menschen empfohlenen Tageshöchstosis von 10 mg/Tag entspricht.

Wurden Ratten 2 Jahre lang oral mit Alprazolam in Dosen von 3, 10 und 30 mg/kg/Tag (das 15- bis 150-Fache der empfohlenen Tageshöchstosis für den Menschen von 10 mg/Tag) behandelt, wurde eine Tendenz zu einem dosisabhängigen Anstieg der Anzahl der Katarakte (Weibchen) und der Hornhautvaskularisation (Männchen) beobachtet.

In einer Studie zur chronischen Toxizität (12 Monate) mit oraler Gabe hoher Dosen wurden bei Hunden Krampfanfälle, teilweise mit tödlichem Ausgang, beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

Alprazolam verursachte nach Verabreichung hoher Dosen bei Ratten und Kaninchen einen Anstieg von Geburtsschäden und fetalen Todesfällen.

Die pränatale Belastung mit Benzodiazepinen, einschließlich Alprazolam wurde in tierexperimentellen Studien mit dem Auftreten

von Gaumenspalten und Veränderungen im Verhalten des Nachwuchses in Verbindung gebracht. Die mögliche Signifikanz dieser Veränderungen für die Anwendung bei Menschen ist unklar.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Docusat-Natrium, Natriumbenzoat (E 211), vorverkleisterte Stärke (Kartoffel), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

Zusätzlich für Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten

Erythrosin-Aluminiumsalz (E 127).

Zusätzlich für Alprazolam AL 1 mg Tabletten

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten
2 Jahre.

Alprazolam AL 1 mg Tabletten
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 10, 20 und 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

54481.01.00
54481.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Dezember 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
2. Februar 2011

10. Stand der Information

Februar 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Alprazolam AL 0,5 mg/-1 mg Tabletten

ALIUD PHARMA

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände und Schlafstörungen eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an.

Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation, Gedächtnisstörungen, neuropsychiatrische Nebenwirkungen sowie Änderung der Halbwertszeiten anderer Arzneistoffe.

Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis.

Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer am Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie z.B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle, zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Benzodiazepin-Verordnungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin