

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Alprazolam - 1 A Pharma 0,5 mg Tabletten

Alprazolam - 1 A Pharma 1 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alprazolam - 1 A Pharma 0,5 mg

Jede Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 92,2 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,12 mg Natriumbenzoat.

Alprazolam - 1 A Pharma 1 mg

Jede Tablette enthält 1 mg Alprazolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 91,7 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,12 mg Natriumbenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Alprazolam - 1 A Pharma 0,5 mg

Rosa, längliche Tablette mit einer Bruchkerbe und der Prägung „APZM 0,5“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Alprazolam - 1 A Pharma 1 mg

Hellblaue, längliche Tablette mit einer Bruchkerbe und der Prägung „APZM 1“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen.

Alprazolam sollte nur bei schwerwiegenden Störungen angewendet werden, die den Patienten erheblich einschränken oder unter denen er außergewöhnlich stark leidet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Gesamtdauer der Behandlung sollte einschließlich der schrittweisen Absetzphase 8 bis 12 Wochen nicht überschreiten. Unter bestimmten Umständen kann eine Fortsetzung der Behandlung erforderlich sein. Diese sollte jedoch nicht vor einer erneuten Überprüfung des Zustands des Patienten erfolgen, da das Risiko von Missbrauch und Abhängigkeit mit der Dauer der Behandlung zunimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die optimale Dosis von Alprazolam sollte gemäß der Schwere der Symptome und dem Ansprechen des Patienten individuell festgelegt werden. Zur Linderung der Symptome sollte die niedrigste Dosis angewendet werden. Die Dosis sollte in Abständen von nicht mehr als 4 Wochen überprüft werden. Die übliche Dosis ist unten angegeben. Bei den wenigen Patienten, die höhere Dosen benötigen, sollte die Dosis vorsichtig erhöht werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Wenn eine höhere Dosis erforderlich ist, sollte die Abenddosis vor den Tagesdosen erhöht werden.

Patienten, die vorher noch nie psychotrope Substanzen eingenommen haben, benötigen im Allgemeinen geringere Dosen als Patienten, die früher bereits mit Tranquilizern, Antidepressiva oder Hypnotika behandelt wurden oder alkoholabhängige Patienten. Um eine Ataxie oder eine zu starke Sedierung zu vermeiden, wird die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen.

Erwachsene

*Initialdosis**: 0,25 mg bis 0,5 mg dreimal täglich

*Erhaltungsdosis**: 0,5 mg bis maximal 3 mg pro Tag auf mehrere Dosen verteilt

Ältere Patienten, geschwächte Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

*Initialdosis**: 0,25 mg zwei- oder dreimal täglich

*Erhaltungsdosis**: 0,5 mg bis 0,75 mg pro Tag auf mehrere Dosen verteilt: schrittweise Dosissteigerung, falls erforderlich und der Krankheitszustand es erlaubt.

*Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Dosis reduziert werden.

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

Zum Einnehmen

Absetzen der Behandlung

Die Dosis sollte schrittweise reduziert werden. Es empfiehlt sich, die Tagesdosis alle drei Tage um maximal 0,5 mg zu verringern. Bei einigen Patienten kann sogar ein noch langsames Ausschleichen der Dosis erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Benzodiazepine sind außerdem bei Patienten mit

- Myasthenia gravis
- schwerer respiratorischer Insuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Leberinsuffizienz

kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Alprazolam mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Alprazolam und einem Opioid getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und eine kürzest mögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen (siehe auch Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2). Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, die Patienten und deren Betreuungspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Toleranzentwicklung

Die hypnotische Wirkung kann nach wiederholter Anwendung über einen Zeitraum von mehreren Wochen nachlassen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zu Missbrauch und/oder physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko eines Missbrauchs und einer Abhängigkeit steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Behandlung. Ein erhöhtes Risiko besteht auch bei Patienten mit Arzneimittel-, Drogen- und Alkoholmissbrauch in der Anamnese. Außerdem kann auch bei therapeutischen Dosen und/oder bei Patienten ohne individuelle Risikofaktoren eine

Abhängigkeit auftreten. Das Risiko einer Abhängigkeit ist bei kombinierter Anwendung verschiedener Benzodiazepine unabhängig von der anxiolytischen oder hypnotischen Indikation erhöht. Über Missbrauch wurde berichtet.

Patienten, die Alprazolam erhalten, sollten entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

Liegt eine physische Abhängigkeit vor, kommt es bei Absetzen der Therapie zu Entzugserscheinungen. Dazu können Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, schwere Angst- und Spannungszustände, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit und Reizbarkeit gehören. In schweren Fällen treten folgende Symptome auf: Depersonalisierung, Realitätsverlust, Hyperakusis, Empfindungsverlust und Parästhesien in den Gliedmaßen, Licht-, Geräusch- und Berührungsempfindlichkeit, Halluzinationen und epileptische Anfälle. Entzugserscheinungen können noch mehrere Tage nach Beendigung der Behandlung in Erscheinung treten.

Schlaflosigkeit, Angst- und Spannungszustände durch Rebound-Effekt

Beim Absetzen der Behandlung mit Alprazolam kann es zu einem vorübergehenden Syndrom kommen, bei dem die Symptome, die ursprünglich Anlass für die Behandlung mit einem Benzodiazepin (oder einer benzodiazepinähnlichen Substanz) waren, in verstärkter Form wieder auftreten. Das Syndrom kann mit anderen Reaktionen einschließlich Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen, Schlaflosigkeit und Ruhelosigkeit einhergehen. Da die Gefahr von Entzugs- und Reboundssymptomen nach schneller Dosisreduktion oder abruptem Therapieabbruch größer ist, wird eine schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) empfohlen.

Es wird hierauf hingewiesen, die tägliche Dosis von Alprazolam alle drei Tage um nicht mehr als 0,5 mg zu verringern. Einige Patienten benötigen möglicherweise eine noch langsamere Dosisreduktion.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2), sollte jedoch einschließlich der schrittweisen Absetzphase 8-12 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer sollte nur nach erneuter Beurteilung des Zustands des Patienten in Betracht gezogen werden.

Es kann wichtig sein, den Patienten zu Behandlungsbeginn darüber zu informieren, dass die Behandlungsdauer begrenzt sein wird, und ihm deutlich zu erklären, wie die Dosis schrittweise reduziert werden wird.

Es ist wichtig, die Patienten auf das Auftreten von Rebound-Symptomen vorzubereiten, um so weit wie möglich eine Besorgnis über das Auftreten derartiger Symptome während der Absetzphase der Therapie zu vermeiden. Es gibt Hinweise dafür, dass es bei Benzodiazepinen mit kurzer Halbwertszeit insbesondere bei hoher Dosierung auch innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann. Bei Anwendung von Benzodiazepinen mit langer Halbwertszeit ist es daher wichtig, darauf hinzuweisen, dass es wegen der möglicherweise auftretenden Entzugssymptome nicht ratsam ist, auf Benzodiazepine mit kurzer Halbwertszeit zu wechseln.

Amnesie

Wie andere Benzodiazepine kann Alprazolam eine anterograde Amnesie auslösen. Diese tritt im Allgemeinen mehrere Stunden nach Einnahme des Präparates auf (siehe auch Abschnitt 4.8). Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten einen ununterbrochenen Schlaf von 7 bis 8 Stunden einhalten.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitation, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, verschlimmerte Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensveränderungen können bei der Behandlung mit Benzodiazepinen auftreten. Sollte dies der Fall sein, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. „Paradoxe“ Reaktionen treten häufiger bei Kindern und älteren Patienten auf.

Spezielle Patientengruppen

Alprazolam sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden.

Ältere und/oder schwache Patienten sollten vorzugsweise mit einer niedrigeren als der üblichen Dosis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2) um das Auftreten einer Ataxie oder übermäßigen Sedierung vorzubeugen. Bei der Anwendung von Alprazolam bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da wegen der muskelrelaxierenden Wirkungen der Benzodiazepine das Risiko eines Sturzes besteht.

Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz sollten wegen der Möglichkeit einer Atemdepression mit einer niedrigeren Dosis behandelt werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder leichter bis moderater Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Benzodiazepine sind bei der Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert, da sie die Entwicklung einer Enzephalopathie fördern können.

Benzodiazepine sind bei der Primärtherapie von Psychosen nicht wirksam.

Bei Patienten mit latenter Depression wurden in einigen Fällen manische Episoden berichtet.

Benzodiazepine werden nicht zur Primärbehandlung psychotischer Erkrankungen empfohlen. Benzodiazepine sind nicht zur Primärbehandlung schwerer Depressionen geeignet und sollten nicht als alleinige Behandlung bei Angstzuständen im Zusammenhang mit schwerer Depression angewendet werden, da bei derartigen Patienten Suizidgefahr besteht. Bei Verabreichung an schwer depressive und suizidale Patienten ist es erforderlich, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zu treffen und angemessene Mengen zu verordnen.

Wegen möglicher anticholinergischer Nebenwirkungen sollten Benzodiazepine bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder bei möglicherweise entsprechend prädisponierten Patienten nur mit größter Vorsicht angewendet werden.

Ebenfalls größte Vorsicht ist bei der Anwendung von Benzodiazepinen bei Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese geboten.

Alprazolam - 1 A Pharma Tabletten enthalten Lactose, Natrium und Natriumbenzoat

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Psychopharmaka

Alprazolam sollte in Kombination mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln nur mit Vorsicht angewendet werden. Eine Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kann im Fall einer gleichzeitigen Anwendung von Antipsychotika (Neuroleptika), Anxiolytika/Sedativa, manchen Antidepressiva, Antikonvulsiva und H₁-Antihistaminika auftreten.

Opioide

Bei Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Wirkstoffen wie Alprazolam zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung erhöht. Sowohl die Dosen als auch die Dauer der gleichzeitigen Anwendung von Benzodiazepinen und Opioiden sind zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

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

Im Falle von Opioidanalgetika kann eine verstärkte Euphorie auftreten, die zu einer verstärkten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Alkohol

Die Kombination mit Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Alprazolam. Dies beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit des Patienten und seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Alprazolam sollte der Genuss von Alkohol vermieden werden.

Clozapin

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Clozapin besteht ein erhöhtes Risiko für Atem- und/oder Herzstillstand.

Muskelrelaxanzien

Wenn Alprazolam während der Therapie mit einem Muskelrelaxans angewendet wird, muss vor allem zu Beginn der Behandlung mit Alprazolam mit einer Zunahme der muskelrelaxierenden Wirkung (Risiko eines Sturzes) gerechnet werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Da Alprazolam durch bestimmte Leberenzyme (insbesondere CYP3A4) metabolisiert wird, wird seine Wirkung durch Arzneimittel verstärkt, die diese Enzyme hemmen. Alprazolam sollte daher bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht verabreicht werden. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein.

CYP3A4-Hemmer

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Alprazolam und Fluoxetin, Propoxyphen, oralen Kontrazeptiva, Sertralin oder Diltiazem ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und starken CYP3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azol-Typ (Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), Proteasehemmern oder einigen Makroliden (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin) sollte mit Vorsicht erfolgen und eine erhebliche Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Itraconazol, ein starker CYP3A4-Hemmer, erhöht die AUC und verlängert die Halbwertszeit von Alprazolam. In einer Studie, in der gesunde Probanden 200 mg/Tag Itraconazol und 0,8 mg Alprazolam erhielten, nahm die AUC um das Zwei- bis Dreifache zu und die Halbwertszeit war auf etwa 40 Stunden verlängert. Änderungen der durch Alprazolam beeinflussten psychomotorischen Funktion wurden ebenfalls beobachtet. Itraconazol kann die zentral dämpfenden Wirkungen von Alprazolam verstärken, und ein Absetzen von Itraconazol kann die therapeutische Wirksamkeit von Alprazolam abschwächen.

Nefazodon, Fluvoxamin und Cimetidin: Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel (CYP3A4-Hemmer) mit Alprazolam ist Vorsicht geboten und möglicherweise eine Reduktion der Dosis von Alprazolam in Erwägung zu ziehen.

Nefazodon hemmt die CYP3A4-vermittelte Oxidation von Alprazolam, was zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentration von Alprazolam und dem Risiko verstärkter Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) führt. Bei gleichzeitiger Anwendung wird daher empfohlen, die Dosis von Alprazolam um die Hälfte zu reduzieren.

Die Behandlung mit Fluvoxamin verlängert die Halbwertszeit von Alprazolam von 20 auf 34 Stunden und verdoppelt die Plasmakonzentration von Alprazolam. Bei kombinierter Anwendung wird die Hälfte der Dosis von Alprazolam empfohlen.

Cimetidin verringert die Clearance von Alprazolam, was möglicherweise seine Wirkung verstärkt. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist noch nicht geklärt.

CYP3A4-Induktoren

Bei Patienten, die gleichzeitig CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin oder Johanniskraut einnehmen, kann die Wirkung von Alprazolam abgeschwächt werden. Die Plasmakonzentrationen von Alprazolam in der Eliminationsphase sind von bestimmten Leberenzymen (insbesondere CYP3A4) abhängig und werden von Arzneimitteln, die diese Enzyme induzieren, gesenkt. Wenn die Behandlung mit Johanniskraut oder mit anderen CYP3A4-induzierenden Substanzen plötzlich abgesetzt wird, können Symptome einer Überdosierung von Alprazolam auftreten.

Interaktionen von Alprazolam mit HIV Protease Inhibitoren (z. B. Ritonavir) sind komplex und zeitabhängig. Eine kurzzeitige Anwendung von Ritonavir mit niedriger Dosierung resultierte in einer erheblichen Beeinträchtigung der Clearance, Verlängerung der Halbwertszeit und einer Verstärkung der klinischen Effekte von Alprazolam. Allerdings war nach einer längeren Anwendung von Ritonavir der CYP3A4 induzierende Effekt abgeschwächt. Daher erfordert diese Wechselwirkung eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Alprazolam.

Wirkung von Alprazolam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Digoxin

Bei gleichzeitiger Einnahme von 1 mg Alprazolam pro Tag wurde insbesondere bei älteren Patienten über eine Erhöhung der Digoxin-Plasmaspiegel berichtet. Deshalb sollten Patienten, die gleichzeitig Alprazolam und Digoxin erhalten, engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Digoxintoxizität überwacht werden.

Imipramin und Desipramin

Es ist berichtet worden, dass die gleichzeitige Gabe von Alprazolam (in Dosen von bis zu 4 mg/Tag) mit Imipramin und Desipramin einen Anstieg der Steady-State-Plasmaspiegel dieser Substanzen um 31 % bzw. 20 % verursachte. Es ist noch nicht bekannt, ob diese Veränderungen von klinischer Bedeutung sind.

Warfarin

Es konnte nicht bestimmt werden, ob Auswirkungen auf die Prothrombinzeit und die Warfarin-Plasmaspiegel auftraten.

Wechselwirkungen mit Propranolol und Disulfiram wurden nicht festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten hinsichtlich der Teratogenität und der Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung und das Verhalten infolge einer Benzodiazepin-Therapie sind uneinheitlich.

Eine erhebliche Menge an Daten basierend auf einer Kohorten Studie deuten darauf hin, dass die Einnahme von Benzodiazepinen im ersten Trimester nicht mit einem erhöhten Risiko von schweren Missbildungen einhergeht. Jedoch wurde in manchen frühen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten festgestellt. Aus den Daten geht hervor, dass das Risiko eines Säuglings mit einer Mundspalte nach Exposition von Benzodiazepin bei Müttern weniger als 2/1.000 beträgt, verglichen mit einer erwarteten Rate für solche Defekte von ungefähr 1/1.000 in der Allgemeinbevölkerung.

Eine Behandlung mit hoch dosierten Benzodiazepinen während des zweiten und/oder dritten Trimesters einer Schwangerschaft zeigte eine Verminderung der fetalen Aktivitäten und Schwankungen des fetalen Herzrhythmus.

Wenn die Behandlung aus medizinischen Gründen während der Spätschwangerschaft, wenn auch nur in niedriger Dosierung fortgesetzt werden muss, können das Floppy Infant Syndrom mit axialer Muskelhypotonie und Trinkschwäche auftreten und zu einer verringerten Gewichtszunahme führen. Diese Anzeichen sind reversibel, können aber von einer bis drei Wochen andauern, entsprechend der Halbwertszeit des Arzneimittels.

Bei hohen Dosen können Atemdepression, Apnoe und Hyperthermie bei Neugeborenen auftreten. Außerdem können bei Neugeborenen wenige Tage nach der Geburt Entzugssymptome mit übermäßiger Erregbarkeit, Agitation und Tremor auftreten, auch wenn kein Floppy Infant Syndrom beobachtet wurde. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt hängt von der Halbwertszeit der Substanz ab.

Alprazolam sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Behandlung mit Alprazolam erforderlich.

Wenn Alprazolam während der Schwangerschaft eingenommen wird, oder wenn die Patientin während der Behandlung mit Alprazolam schwanger wird, sollte sie auf die möglichen Risiken für den Fötus hingewiesen werden. Die therapeutischen Indikationen und Dosierungen sollten genau eingehalten werden.

Wenn eine Behandlung mit Alprazolam im Spätstadium der Schwangerschaft erforderlich ist, sollten hohe Dosen vermieden und Entzugssymptome und/oder das Floppy Infant Syndrom bei Neugeborenen überwacht werden.

Stillzeit

Alprazolam geht in die Muttermilch über. Daher wird die Einnahme von Alprazolam während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Alprazolam auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Alprazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Personen, deren Tätigkeiten starke und fortwährende Konzentrationsfähigkeit, hohe Aufmerksamkeit, um die richtigen Entscheidungen zu treffen und volle Kontrolle über ihren Körper erfordern, sind davor zu warnen, dass diese Fähigkeiten durch Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und Muskelerschlaffung beeinflusst werden können. Bei nicht ausreichendem Schlaf nimmt die Gefahr verminderter Aufmerksamkeit noch weiter zu.

Die Patienten sollten auf diese Gefahr hingewiesen und dazu ermahnt werden, während der Behandlung keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Die Wirkungen werden durch Alkohol zusätzlich verstärkt (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Alprazolam mit folgender Häufigkeit beobachtet und berichtet:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ 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)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Hyperprolaktinämie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Depression
	Häufig	Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit, verminderte Libido, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität, erhöhte Libido*
	Gelegentlich	Manie*(siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen*, Wut*, Agitiertheit*, Abhängigkeit
	Nicht bekannt	Hypomanie*, Aggressivität*, Feindseligkeit*, Denkstörungen*, psychomotorische Hyperaktivität*, Arzneimittelmisbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Sedierung, Schläfrigkeit, Ataxie, Gedächtnisstörung, Dysarthrie, Schwindel, Kopfschmerzen
	Häufig	Gleichgewichtsstörung, Koordinationsstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Hypersomnie, Lethargie, Zittern
	Gelegentlich	Amnesie
	Nicht bekannt	Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems*, Dystonie*
Augenerkrankungen	Häufig	verschwommenes Sehen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation, Mundtrockenheit
	Häufig	Nausea
	Gelegentlich	Erbrechen
	Nicht bekannt	Störungen des Magen-Darmtrakts *
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis*, Störungen der Leberfunktion*, Gelbsucht*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis*
	Nicht bekannt	Angioödem*, Lichtempfindlichkeitsreaktion*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harninkontinenz*
	Nicht bekannt	Harnretention*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	sexuelle Dysfunktion*
	Gelegentlich	Menstruationsstörungen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit, Reizbarkeit
	Gelegentlich	Entzugserscheinungen*
	Nicht bekannt	periphere Ödeme*
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtabnahme
	Nicht bekannt	erhöhter intraokularer Druck*

* UAW nach Markteinführung

Entzugssymptome traten nach einem zu schnellen Absetzen oder einem plötzlichen Absetzen von Benzodiazepinen einschließlich Alprazolam auf. Diese können von einer leichten Dysphorie und Schlaflosigkeit bis hin zu einem schweren Syndrom reichen, zu welchem Bauch- und Muskelkrämpfe, Erbrechen, Schwitzen, Tremor und Krämpfe gehören können. Des Weiteren traten Entzugsanfälle bei zu schnellem Absetzen oder plötzlichem Abbruch der Therapie mit Alprazolam auf.

Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Sedierung, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Doppelsehen, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie und verschwommenes Sehen können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten. Diese Symptome werden im Allgemeinen bei wiederholter Verabreichung reduziert.

Amnesie

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

Depression

Bei anfälligen Patienten können vorher latente Depressionen während der Anwendung von Benzodiazepin manifest werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitation, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und weitere Verhaltensauffälligkeiten sind beschrieben worden. Derartige paradoxe Reaktionen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Kindern und älteren Patienten auf. Kommt es zu paradoxen Reaktionen, muss die Behandlung beendet werden.

Abhängigkeit

Bei Anwendung dieses Arzneimittels (selbst in therapeutischen Dosen) kann sich eine physische Abhängigkeit entwickeln. Bei Absetzen der Behandlung können sich daher Entzugssymptome und Reboundphänomene einstellen (siehe auch Abschnitt 4.4). Darüber hinaus kann es auch zu psychischer Abhängigkeit kommen. Fälle von Missbrauch sind beschrieben worden.

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

Allgemeine Informationen zur Toxizität

Wie bei anderen Benzodiazepinen stellt eine Überdosierung keine Lebensbedrohung dar, wenn Alprazolam nicht mit anderen, das Zentral-Nervensystem dämpfenden Substanzen (inklusive Alkohol), kombiniert wird. Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte berücksichtigt werden, dass möglicherweise mehrere Substanzen eingenommen wurden. Die Behandlung sollte entsprechend angepasst werden.

Symptome

Eine Überdosierung manifestiert sich für gewöhnlich in einer Dämpfung der Aktivität des Zentralnervensystems, die von Benommenheit bis zum Koma reichen kann. In leichten Fällen einer Überdosierung sind die Symptome Benommenheit, geistige Verwirrung und Lethargie. In schwereren Fällen werden Ataxie, verminderter Muskeltonus, Hypotonie und Atemdepression beobachtet, selten kommt es zum Koma und sehr selten tritt der Tod ein.

Behandlung

Wenn der Patient bei Bewusstsein ist, ist es sinnvoll, kurz nach der Einnahme Erbrechen auszulösen, oder alternativ, wenn der Patient bewusstlos ist, eine Magenspülung unter Schutz der Atemwege durch Intubation vorzunehmen. Wenn die Magenentleerung nicht zu einer Besserung des Zustandes des Patienten führt, sollte Aktivkohle verabreicht und wenn nötig zusammen mit einem Laxans im Magen belassen werden. Wenn bekannt ist, dass eine große Menge eingenommen wurde, kann diese Behandlung auch noch nach längerer Zeit wirksam sein. Forcierte Diurese oder Hämodialyse sind ohne Nutzen.

Als Antidot kann Flumazenil verabreicht werden.

Bei Patienten im Koma ist die Behandlung weitgehend symptomatisch. Es sollten Maßnahmen getroffen werden, um mögliche Komplikationen wie Asphyxie durch Herunterschlucken der Zunge des Patienten oder Aspiration von Mageninhalt zu vermeiden. Die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit kann zur Vermeidung einer Dehydratation nützlich sein.

Besonders wenn zusätzlich andere Sedativa eingenommen wurden, ist die Unterstützung der Vitalfunktionen, vor allem der Atmung, wichtig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Alprazolam hat wie andere Benzodiazepine eine hohe Affinität zu den Benzodiazepin-Bindungsstellen im Gehirn. Es fördert die inhibitorische Wirkung des Neurotransmitters Gammaaminobuttersäure, der die prä- und postsynaptische Hemmung des Zentralnervensystems (ZNS) vermittelt.

Alprazolam ist ein Anxiolytikum. Wie andere Benzodiazepine hat es zusätzlich zu seiner anxiolytischen Wirkung sedierende, hypnotische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Alprazolam wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Anwendung 80 % oder mehr. Maximale Plasmaspiegel werden ein bis zwei Stunden nach der oralen Anwendung erreicht.

Verteilung

Nach Einmalgabe verhalten sich die Plasmaspiegel direkt proportional zur angewendeten Dosis. Die nach einer Dosis von 0,5 bis 3 mg beobachteten maximalen Plasmaspiegel liegen bei 8 bis 37 ng/ml. Nach Mehrfachdosierung von 1,5 mg bis 10 mg/Tag betrug die mittlere Steady-State-Konzentration 18,3 bis 100 ng/ml.

In vitro wird Alprazolam zu 70 % an Serumproteine gebunden.

Biotransformation

Die wichtigsten Metaboliten von Alprazolam im Harn sind Alpha-Hydroxyalprazolam und ein Benzophenonderivat. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind Alpha-Hydroxyalprazolam und 4-Hydroxyalprazolam. Alprazolam wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert.

Das Benzophenonderivat ist praktisch inaktiv. Die biologische Wirksamkeit von Alpha-Hydroxyalprazolam ist mit der von Alprazolam vergleichbar, während 4-Hydroxyalprazolam etwa 10-mal geringer wirksam ist. Die Plasmaspiegel dieser Metaboliten sind niedrig. Ihre Halbwertszeiten scheinen in der gleichen Größenordnung zu liegen wie die von Alprazolam. Somit tragen die Metaboliten nur begrenzt zur biologischen Aktivität von Alprazolam bei.

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Alprazolam liegt zwischen 12 und 15 Stunden.

Wiederholte Dosen können zu einer Akkumulation führen. Dies sollte bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion beachtet werden.

Alprazolam und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden.

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen kann die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert sein (auf etwa 16 Stunden).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die mittlere Eliminationshalbwertszeit verlängert (auf etwa 19 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, basierend auf konventionellen Studien zur Genotoxizität und zum krebserzeugenden Potenzial.

Nach oraler Gabe von Alprazolam an Ratten über einen Zeitraum von 24 Monaten zeigte sich eine Tendenz zu einer dosisabhängigen Zunahme von Katarakten bei weiblichen und von Hornhautvaskularisationen bei männlichen Tieren. Die Läsionen traten erst nach 11 Monaten Behandlung auf.

In einer chronischen Toxizitätsstudie (12 Monate) an Hunden traten bei hohen oralen Dosierungen Krampfanfälle 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 Potenzial.

Die Gabe hoher Dosen von Alprazolam an Ratten und Kaninchen führte zu einer Zunahme von Geburtsdefekten und fetalem Tod.

Die pränatale Exposition von Mäusen und Ratten gegenüber Benzodiazepinen einschließlich Alprazolam führte zu Verhaltensänderungen bei der Nachkommenschaft. Die mögliche Bedeutung dieser Veränderungen für den Menschen ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Docusat-Natrium
Natriumbenzoat (E211)
Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Erythrosin-Aluminiumsalz (E127) (nur für 0,5 mg)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132) (nur für 1 mg)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Aluminium/PVC-Blistern verpackt, die in eine Faltschachtel eingelegt sind.

Packungen mit 10, 20 und 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Alprazolam - 1 A Pharma 0,5 mg Tabletten
69677.00.00

Alprazolam - 1 A Pharma 1 mg Tabletten
69678.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:

14. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

18. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig