

Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose und Benzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rosafarbene, ca. 10 mm lange Oblong-Tablette mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Der Behandlungsbedarf mit Alprazolam und die entsprechende Dosierung sind bei jedem Patienten regelmäßig zu überprüfen. Die Gesamtdauer der Behandlung einschließlich der Absetzphase darf einen Zeitraum von 8-12 Wochen nicht überschreiten. In bestimmten Fällen kann eine längere Behandlung nötig werden, jedoch sollte der Zustand des Patienten vor einer Fortführung der Behandlung erneut beurteilt werden.

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

In den meisten Fällen lassen sich die Symptome von Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen wirksam mit einer Tagesdosis von 0,5-3 mg Alprazolam behandeln, die in Einzelgaben über den Tag verteilt wird. Die Tageshöchstdosis von 3 mg sollte unter keinen Umständen überschritten werden. Im Allgemeinen benötigen alkoholabhängige Patienten und Patienten, die zuvor noch nie mit psychotropen Substanzen therapiert wurden, geringere Dosen als Patienten, die bereits Tranquilizer, Antidepressiva oder Hypnotika eingenommen haben. Zur Vermeidung einer Ataxie und einer zu starken Sedierung empfiehlt es sich, die niedrigste wirksame Dosis einzusetzen.

Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Dosis reduziert werden.

Falls erforderlich, sollte zuerst die Dosierung am Abend erhöht werden, bevor die Dosierung am Tag erhöht wird.

Erwachsene

Anfangsdosierung: 0,25-0,5 mg 3-mal täglich

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

Erhaltungsdosierung: 0,5 mg bis maximal 3 mg/Tag, aufgeteilt in mehrere Einzelgaben.

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

Bei älteren Patienten ist die Clearance des Arzneistoffs vermindert und es besteht, wie bei anderen Benzodiazepinen, eine erhöhte Sensibilität gegenüber dem Arzneimittel.

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

Wenn notwendig und falls es das Krankheitsbild zulässt, kann die Dosis in Abständen von 3-4 Tagen erhöht werden auf:

Erhaltungsdosierung: maximal 1,5 mg/Tag, aufgeteilt in mehrere Einzelgaben.

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

Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

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 sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Absetzen der Behandlung

Die Dosis sollte schrittweise vermindert werden. Es wird empfohlen, die Tagesdosis von Alprazolam bis maximal 0,5 mg alle 3 Tage zu verringern. Bei einigen Patienten kann allerdings ein Absetzen in noch kleineren Schritten erforderlich sein.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von *Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten* und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie *Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten* zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von *Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten* zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

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 sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen.

Benzodiazepine und mit Benzodiazepin-verwandte Arzneimittel sollten bei älteren Menschen mit Vorsicht angewendet werden, da Sedierung (Beruhigung) und/oder Muskelschwäche das Risiko von Stürzen erhöhen können. Bei älteren Menschen führen Stürze häufig zu schwerwiegenden Folgen.

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 sollten Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz eine niedrigere Dosis einnehmen.

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 sollten bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sollten bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet werden, nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen angewendet werden, da sie zum Suizid führen bzw. das Risiko eines Suizids erhöhen können. Daher sollte Alprazolam mit Vorsicht angewendet werden und die Verordnungsmenge bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer depressiven Erkrankung oder suizidalen Neigungen begrenzt werden.

Toleranzentwicklung

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

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 sollte 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 darf nur nach 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 vermieden werden sollte.

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, Alpträume, verstärkte Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, oneiroides Delirium und andere unerwünschte Verhaltensstörungen auftreten können. In solchen Fällen sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Sie treten insbesondere bei Kindern und älteren Patienten auf.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Benzoat pro Tablette.

Benzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

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

Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

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.

Opiode:

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln wie *Alprazolam-ratiopharm® 0,5 mg Tabletten* 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 angebracht, welche die Atemfunktion beeinträchtigen, wie z. B. Opiode (Analgetika, Antitussiva, Substitutionstherapien). Dies gilt vor allem bei älteren Personen.

Alprazolam sollte in Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln mit Vorsicht angewendet werden. 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) sollte mit Vorsicht erfolgen und eine erhebliche Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Digoxin: Vor allem bei älteren Patienten wurde bei gleichzeitiger Gabe von täglich 1 mg Alprazolam über eine Zunahme der Digoxin-Plasmaspiegel berichtet. Deshalb sollten Patienten, die Digoxin und Alprazolam gleichzeitig erhalten, engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Digoxinüberdosierung überwacht werden.

Carbamazepin: Aufgrund der pharmakokinetischen Wechselwirkungen kann es bei Patienten, die Carbamazepin (CYP3A4-Induktor) einnehmen, zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Alprazolam kommen. In der Eliminationsphase sind die Plasmakonzentrationen von Alprazolam von bestimmten metabolisierenden Leberenzymen abhängig (vor allem CYP3A4) und werden durch Arzneimittel verringert, die die Bildung dieser Enzyme induzieren.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von **Clozapin** ist das Risiko eines Atemstillstandes und/oder Herzstillstandes erhöht.

Imipramin und Desipramin: Bei Parallelbehandlung mit Tagesdosen von bis zu 4 mg Alprazolam wurde ein Anstieg der Imipramin- und Desipramin-Steady-state-Plasmakonzentrationen von 31 % bzw. 20 % beschrieben. Die klinische Bedeutung dieser Veränderung ist noch nicht geklärt.

Warfarin: Auswirkungen auf die Prothrombinzeit und die Warfarin-Plasmakonzentrationen 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

Alprazolam-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

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 Floppy-Infant-Syndrom erkennbar ist. Das Auftauchen 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, sollten hohe Dosen vermieden und Entzugssymptome und/oder das floppy infant-Syndrom bei Neugeborenen überwacht werden.

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 einer eingeschränkten Aufmerksamkeit (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollten vor dieser Gefahr gewarnt werden und angewiesen werden, während der Behandlung keine Fahrzeuge und Maschinen zu bedienen. Diese Effekte werden durch Alkohol verstärkt (siehe 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: Hyperprolaktinämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitmangel

Nicht bekannt: Appetitzunahme

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, Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindelgefühl*, Kopfschmerz*, Schwindel

Gelegentlich: Amnesie, Dystonie*, Tremor

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

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen*

Nicht bekannt: Doppeltsehen*

Alprazolam-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: Tachykardie

Gefäßkrankungen

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 Knochenkrankungen

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 sollte die Behandlung gestoppt werden.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

www.bfarm.de anzuzeigen.

Alprazolam-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

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 sollte immer in Betracht gezogen werden, dass mehrere Mittel angewendet worden sein könnten. Die Behandlung sollte entsprechend angepasst werden.

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 sollte bei Patienten, die bei Bewusstsein sind, das Erbrechen innerhalb 1 Stunde eingeleitet bzw. bei bewusstlosen Patienten unter Atemwegsintubation eine Magenspülung durchgeführt werden. Wenn eine Magenentleerung zu keiner Verbesserung führt, sollte Aktivkohle gegeben werden, um die Resorption zu verringern. Während der intensivmedizinischen Pflege sollten insbesondere die Atmung und die kardiovaskulären Funktionen überwacht werden.

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.

Vor allem bei kombinierter Einnahme mit anderen Sedativa ist die Unterstützung der Vitalfunktionen, speziell der Atmung, wesentlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05BA12

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Alprazolam wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert. Seine Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe liegt bei 80 % und darüber. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1-2 h nach oraler Verabreichung erreicht.

Verteilung

Nach Einmalgabe sind die Plasmaspiegel direkt proportional zur verabreichten Dosis. Bei Dosen von 0,5-3 mg werden Höchstkonzentrationen von 8-37 ng/ml im Plasma nachgewiesen. Unter Mehrfachdosierung von 1,5-10 mg täglich stellte sich ein durchschnittlicher Steady state bei 18,3-100 ng/ml ein.

Die Bindung an Serumproteine beträgt für Alprazolam in vitro 70 %.

Biotransformation

Als Hauptmetaboliten werden über den Urin α -Hydroxyalprazolam und ein Benzophenonderivat eliminiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind α -Hydroxyalprazolam und 4-Hydroxyalprazolam. Das Benzophenonderivat besitzt praktisch keine pharmakologische Aktivität.

Während α -Hydroxyalprazolam biologisch vergleichbar aktiv ist wie Alprazolam, zeigt 4-Hydroxyalprazolam eine etwa 10fach geringere Aktivität. Die Plasmaspiegel dieser Metaboliten sind niedrig. Ihre Halbwertszeiten scheinen die gleiche Größenordnung wie Alprazolam zu haben. Die Metaboliten haben daher nur einen geringen Anteil an der biologischen Aktivität.

Alprazolam-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

Elimination

Die mittlere Halbwertszeit von Alprazolam beträgt 12-15 h. Bei älteren Patienten ist die Eliminationshalbwertszeit signifikant erhöht. Alprazolam und seine Metaboliten werden in erster Linie mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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 Verhaltensänderungen im späteren Leben. Die mögliche Bedeutung dieser 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 (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Erythrosin.

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

Packung mit 10 Tabletten

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 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

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

37734.00.00

Alprazolam-ratiopharm[®] 0,5 mg Tabletten

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien 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 (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen.

Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt 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 in Anhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepin-Einnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) 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. Verordnungen von Benzodiazepinen 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.