

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten****Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten****Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Wirkstoff:****Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten**1 Tablette enthält 0,25 mg Alprazolam.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 97,32 mg Lactose-Monohydrat.

Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten1 Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 97,00 mg Lactose-Monohydrat.

Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten1 Tablette enthält 1 mg Alprazolam.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 96,53 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten

Weiße oblonge Tablette mit Bruchkerbe.

Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten

Pink, oblonge Tablette mit Bruchkerbe.

Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten

Hellblaue oblonge Tablette mit Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung von Angstzuständen.

Alprazolam sollte nur bei Angstzuständen von klinisch bedeutsamem Schweregrad mit erheblicher alltagsrelevanter Beeinträchtigung angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Notwendigkeit der Behandlung mit Alprazolam und die angemessene Dosierung sollten bei jedem Patienten in regelmäßigen Abständen neu überprüft werden. Die Gesamtdauer der Behandlung sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 8 bis 12 Wochen nicht überschreiten. Eine länger andauernde Behandlung kann unter bestimmten Umständen notwendig sein; diese setzt jedoch eine Neubewertung des Zustandes des Patienten voraus.

Die optimale Dosierung von Alprazolam sollte je nach Schwere der Symptome und dem Ansprechen des Patienten individuell festgelegt werden.

Bei den meisten Patienten lassen sich die Angstsymptome im Allgemeinen mit einer Dosis von 0,5 mg bis 3 mg Alprazolam pro Tag, verteilt auf mehrere Einzeldosen, wirkungsvoll behandeln. Die Höchstdosis von 3 mg pro Tag darf unter keinen Umständen überschritten werden. Patienten, die bisher keine psychotropen Arzneimittel erhalten haben, benötigen im Allgemeinen niedrigere Dosen als Patienten, die entweder bereits mit Tranquilizern, Antidepressiva oder Hypnotika behandelt wurden oder chronische Alkoholiker sind. Zur Vermeidung einer Ataxie und Übersedierung wird die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen.

Erwachsene

- Anfangsdosierung*: 0,25 mg bis 0,5 mg dreimal täglich
- Dosierung*: 0,5 mg bis 3 mg pro Tag auf mehrere Dosen verteilt

Ältere, geschwächte Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

- Anfangsdosierung*: 0,25 mg zwei- bis dreimal täglich
- Dosierung*: 0,5 mg bis 0,75 mg pro Tag auf mehrere Dosen verteilt; wenn notwendig kann, je nach Zustand des Patienten, die Dosis allmählich erhöht werden.

* Wenn Nebenwirkungen auftreten, sollte die Dosis reduziert werden.

Absetzen der Behandlung

Die Dosis sollte allmählich reduziert werden. Es wird empfohlen, die tägliche Alprazolam-Dosis um höchstens 0,5 mg alle drei Tage zu vermindern. Bei manchen Patienten kann es sogar notwendig sein, die Dosis noch langsamer zu verringern.

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.

Zusätzlich für Alprazolam-TEVA® 1 mg TablettenBei der Anwendung von **Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten** ist eine Anfangsdosierung mit 0,25 mg Alprazolam nicht möglich. Um diese Dosis zu erhalten, sollten **Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten** oder **Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten** (teilbar) angewendet werden.**4.3 Gegenanzeigen**

- Myasthenia gravis
- Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen, Alprazolam oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- Schwere Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Toleranzentwicklung**

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

Abhängigkeit

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

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

Entzugserscheinungen können mehrere Tage nach Beendigung der Therapie auftreten.

Angst- und Spannungszustände 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 mit einem Benzodiazepin (oder einer benzodiazepinähnlichen Substanz) waren, in verstärkter Form wieder auftreten. Es kann mit anderen Reaktionen einschließlich Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen, Schlaflosigkeit und Unruhe einhergehen. Da die Gefahr von Entzugs- und Rebound-Phänomenen nach rascher Dosisreduzierung oder abruptem Therapieabbruch größer ist, wird eine schrittweise Dosisreduzierung (Ausschleichen) empfohlen.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer sollte, abhängig von der Indikation, so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2), sollte jedoch in Fällen von Angst einschließlich der Ausschleichphase einen Zeitraum von 8–12 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung dieses Zeitraums sollte nur nach vorheriger erneuter Untersuchung der Situation erfolgen.

Es ist sinnvoll, den Patienten zu Beginn der Behandlung auf die begrenzte Behandlungsdauer hinzuweisen und ihn genau über die schrittweise Dosisreduzierung aufzuklären.

Außerdem ist es wichtig, dass sich der Patienten der Möglichkeit eines Rebound-Effekts bewusst ist, um so Angstgefühle hinsichtlich solcher Symptome soweit wie möglich zu vermeiden, wenn diese beim Absetzen des Arzneimittels auftreten. Bei Benzodiazepinen mit kurzer Wirkungsdauer gibt es Hinweise, dass die Entzugssymptome während des Dosierungsintervalls –

vornehmlich bei hohen Dosen – auftreten können. Werden Benzodiazepine mit langer Wirkungsdauer angewendet, so ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass ein Wechsel zu Benzodiazepinen mit kurzer Wirkungsdauer aufgrund des Auftretens möglicher Entzugssymptome vermieden werden sollte.

Amnesie

Wie andere Benzodiazepine kann Alprazolam eine anterograde Amnesie auslösen. Dieser Zustand tritt meistens einige Stunden nach Einnahme des Präparates auf.

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Es ist bekannt, dass bei der Anwendung von Benzodiazepinen Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, verstärkte Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten, oniroides Delirium und andere unerwünschte Verhaltensstörungen auftreten können. In solchen Fällen sollte die Anwendung des Arzneimittels beendet werden. Paradoxe Reaktionen treten insbesondere bei Kindern und älteren Patienten auf.

Besondere Patientengruppen

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 **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). Bei der Anwendung von Alprazolam bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten, da wegen der muskelrelaxierenden Wirkungen der Benzodiazepine das Risiko eines Sturzes besteht.

Auch Patienten mit **chronischer respiratorischer Insuffizienz** sollten eine niedrigere Dosis erhalten, da die Möglichkeit einer Atemdepression besteht.

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung** sollte die Behandlung mit Vorsicht erfolgen.

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

Benzodiazepine sind zur primären Behandlung von **Psychosen** nicht geeignet.

Es ist über Fälle von manischen Episoden bei Patienten mit **latenten Depressionen** berichtet worden.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel sollten bei Patienten mit einer **schweren Depression oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet werden, nicht allein zur 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 eine Verschreibung bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer depressiven Er-

krankung oder suizidalen Neigungen nur eingeschränkt erfolgen.

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

Benzodiazepine sollten auch bei **Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch** in der Vorgeschichte mit äußerster Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Arzneimittel enthalten Lactose-Monohydrat.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Alprazolam-TEVA®** nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol wird nicht empfohlen.

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

Alprazolam sollte in Kombination mit anderen **zentraldämpfenden Beruhigungsmitteln** 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.

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

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) 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.

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.
- **Carbamazepin:** Aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen könnte bei Patienten, die Carbamazepin (Cytochrom-P450-3A4-Inducer) einnehmen, die Wirkung von Alprazolam vermindert sein. Die Alprazolam-Plasmakonzentrationen in der Eliminationsphase sind abhängig von

bestimmten hepatischen Stoffwechsel-enzymen (insbesondere dem Cytochrom P450 3A4) und werden durch Arzneimittel, die diese Enzyme induzieren, herabgesetzt.

Digoxin: Über eine Erhöhung der Digoxin-Plasmaspiegel ist bei gleichzeitiger Einnahme von 1 mg Alprazolam pro Tag vor allem bei älteren Patienten berichtet worden. Daher ist bei Patienten, die gleichzeitig Alprazolam und Digoxin erhalten, eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Digoxin-Toxizität sicherzustellen.

Muskelrelaxantien: Wenn Alprazolam während der Behandlung mit einem Muskelrelaxans verabreicht wird, ist insbesondere zu Beginn der Alprazolam-Anwendung mit einer Erhöhung der muskelrelaxierenden Wirkung (Risiko eines Sturzes) zu rechnen.

Imipramin und Desipramin: Es ist berichtet worden, dass die gleichzeitige Verabreichung 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 % verursacht. Es ist noch unbekannt, 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

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

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

Wenn eine medizinisch notwendige Behandlung im Spätstadium der Schwangerschaft erforderlich ist, kann auch bei niedrigen Dosen das Floppy-Infant-Syndrom mit Symptomen wie axialer Muskelhypotonie und Trinkschwäche auftreten und zu einer verringerten Gewichtszunahme führen. Diese Anzeichen sind reversibel, können aber abhängig von der Halbwertszeit des Arzneimittels 1 bis 3 Wochen andauern.

Bei hohen Dosen können bei Neugeborenen Atemdepression oder -stillstand und

Hypothermie auftreten. Außerdem können Neugeborene bis zu einigen Tagen nach der Geburt Entzugssymptome wie Übererregbarkeit, Agitiertheit und Tremor aufweisen, selbst wenn kein Floppy-Infant-Syndrom erkennbar ist. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt ist abhängig von der Halbwertszeit des Arzneimittels.

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

Wenn eine Behandlung mit Alprazolam im Spätstadium der Schwangerschaft erforderlich ist, 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 soll Alprazolam während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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. 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).

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).

Die mit einem Stern (*) markierten Symptome treten besonders zu Beginn der Behandlung oder bei höheren Dosen auf und sind normalerweise mit zunehmender Behandlungsdauer reversibel.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Amnesie

Selbst bei therapeutischen Dosen kann eine anterograde Amnesie auftreten; das Risiko steigt bei höheren Dosen. Die Amnesie kann mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Depression

Bei anfälligen Patienten kann eine latente Depression unter Benzodiazepin-Anwendung manifest werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens derartiger paradoxer Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten größer.

Abhängigkeit

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

Allgemeine Information zur Toxizität

Wie bei anderen Benzodiazepinen stellt Überdosierung keine Lebensbedrohung dar, wenn Alprazolam nicht mit anderen, das Zentral-Nerven-System 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 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.

Behandlung

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 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. Während der intensivmedizinischen Pflege sollten insbesondere die Atmung und die

MedDRA Systemorganklassen	Häufigkeit	Unerwünschte Nebenwirkungen
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hyperprolaktinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitmangel
	Nicht bekannt	Appetitlosigkeit, Appetitsteigerung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verwirrtheit, Depression
	Gelegentlich	Halluzinationen, Wutanfälle, aggressives Verhalten, Feindseligkeit, Angst, Agitiertheit, Änderungen der Libido, Schlaflosigkeit, anomales Denken, Nervosität, Stimulation, Hypomanie, Manie
	Selten	psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen
	Nicht bekannt	Konzentrationsstörungen, Abhängigkeit (siehe weiter unten)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Sedierung, Schläfrigkeit
	Häufig	Ataxie*, Koordinationsstörungen, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, schleppende Sprache, Konzentrationsschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Schwindel
	Gelegentlich	Amnesie, Dystonie, Tremor
	Nicht bekannt	Störungen des vegetativen Nervensystems (wie Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss, verstopfte Nase und Tachykardie), Abgestumpftheit*, verminderte Aufmerksamkeit*, Sprachstörungen
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen* (z. B. Doppelt- oder Verschwommensehen)
	Sehr selten	Anstieg des Augeninnendruckes
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation, Übelkeit
	Gelegentlich	Diarrhoe, Erbrechen
	Selten	Mundtrockenheit
	Nicht bekannt	vermehrter Speichelfluss, Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Störungen der Leberfunktion, Gelbsucht
	Nicht bekannt	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Hautreaktionen, Dermatitis
	Nicht bekannt	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskuloskelettale Schwäche*, Ataxie*
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, Fatigue*, Gewichtszunahme
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtsveränderung, Anstieg des Augeninnendruckes

kardiovaskulären Funktionen überwacht werden.

Forcierte Diurese oder Hämodialyse sind zwecklos.
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: 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 wirkungsvolles Anxiolytikum. Wie andere Benzodiazepine besitzt Alprazolam neben seinen anxiolytischen Eigenschaften sedative, hypnotische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Alprazolam wird nach oraler Applikation rasch resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Einnahme 80 % oder mehr. Maximale Plasmaspiegel werden eine bis zwei Stunden nach der oralen Gabe erreicht.

Verteilung

Nach Einmalgabe sind die Plasmaspiegel direkt proportional zur verabreichten Dosis.

Die maximalen Plasmaspiegel, die nach einer Dosis von 0,5–3 mg beobachtet wurden, betragen 8–37 ng/ml. Nach mehreren Einnahmen von 1,5–10 mg/Tag betrug der durchschnittliche Steady-state-Spiegel 18,3–100 ng/ml. *In vitro* wird Alprazolam zu 70 % an Serumproteine gebunden.

Biotransformation

Die wichtigsten Metabolite im Harn sind Alpha-Hydroxyalprazolam und ein Benzophenon-Derivat. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind Alpha-Hydroxyalprazolam und 4-Hydroxyalprazolam.

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

Elimination

Die durchschnittliche Halbwertszeit von Alprazolam liegt zwischen 12 und 15 Stunden. 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).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Hornhautvaskularisationen bei männlichen Tieren. In einer chronischen Toxizitätsstudie (12 Monate) an Hunden traten bei hohen oralen Dosierungen Konvulsionen auf, die bei einigen Tieren letal endeten. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

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

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

Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten
Docusat-Natrium, Natriumbenzoat, vorverkleisterte Stärke (Kartoffelstärke), mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat,

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) und hochdisperses Siliciumdioxid.

Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten

Docusat-Natrium, Natriumbenzoat, vorverkleisterte Stärke (Kartoffelstärke), mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid und Erythrosin (E 127).

Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten

Docusat-Natrium, Natriumbenzoat, vorverkleisterte Stärke (Kartoffelstärke), mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid und Indigocarmin (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten
2 Jahre

Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten
3 Jahre

Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über + 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten
Faltschachteln mit (PVC/Aluminium) Blister mit 10, 20, 50 Tabletten

Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten
Faltschachteln mit (PVC/Aluminium) Blister mit 10, 20, 50 Tabletten

Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten
Faltschachteln mit (PVC/Aluminium) Blister mit 10, 20, 50 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Alprazolam-TEVA® 0,25 mg Tabletten
49355.00.00

Alprazolam-TEVA® 0,5 mg Tabletten
49355.01.00

Alprazolam-TEVA® 1 mg Tabletten
49355.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Oktober 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. August 2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt