



## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cassadan® 0,5 mg Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Alprazolam

1 Tablette Cassadan 0,5 mg Tabletten enthält 0,5 mg Alprazolam.

Sonstige Bestandteile:

Jede Tablette enthält 71,80 mg Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Tablette

Cassadan 0,5 mg Tabletten sind weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe auf der einen und Prägung „0,5“ auf der anderen Seite mit einem Durchmesser von ca. 6,6 mm.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung und die Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen untersucht werden und die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung überprüft werden.

Geschwächte Patienten oder Patienten mit beeinträchtigter Nieren- bzw. Leberfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Zu Beginn der Therapie beträgt die Dosis 3mal täglich 0,25–0,5 mg Alprazolam.

Bei Bedarf kann die tägliche Gesamtdosis allmählich auf maximal 4 mg Alprazolam, in Einzelgaben über den Tag verteilt, gesteigert werden.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 8–12 Wochen nicht übersteigen. Nach längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte zur Vermeidung von Entzugssymptomen das Absetzen schrittweise erfolgen und nicht mehr als 0,5 mg alle 3 Tage betragen. Bei manchen Patienten kann eine noch langsamere Dosisreduktion erforderlich sein.

### 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.

## 4.3 Gegenanzeigen

Cassadan 0,5 mg Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Alprazolam, anderen Benzodiazepinen bzw. einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Myasthenia gravis
- spinalen und zerebellaren Ataxien
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Anamnese
- schwerer Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Leberinsuffizienz
- akuter Vergiftung mit Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Toleranzentwicklung

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

### Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Insbesondere bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

### Absetzerscheinungen

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetz-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

### Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 8–12 Wochen nicht überschreiten.

## Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass nach erfolgter Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht mehr erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7–8 Stunden) verringert werden.

## Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Verkennungen, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

## Spezifische Patientengruppen

Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollten Cassadan 0,5 mg Tabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.

Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt und so das Risiko eines Suizids erhöht werden.

Benzodiazepine sollten bei Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern.

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da hierdurch das Risiko einer Enzephalopathie erhöht wird.

Eine niedrige Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cassadan 0,5 mg Tabletten nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkotika
- Analgetika



- Neuroleptika
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium.

Die Kombination mit Narkoanalgetika (z. B. Opiaten) kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

Der Serumspiegel von Desipramin und Imipramin erhöht sich bei gleichzeitiger Gabe von Alprazolam um ca. ein Drittel. Unter Fluvoxamin wurde ein Anstieg des Serumspiegels von Alprazolam um ca. 100 % beobachtet, die Dosis sollte entsprechend reduziert werden.

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P 450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen verstärken. Hierzu zählen z. B.:

- H<sub>2</sub>-Blocker wie Cimetidin
- Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol
- Antikonzeptiva („Pille“)
- Makrolidantibiotika wie Erythromycin.

Während der Behandlung mit Cassadan 0,5 mg Tabletten sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Alprazolam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wird durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Einschätzung des Missbildungsrisikos nach Einnahme therapeutischer Dosen von Alprazolam ist beim Menschen aufgrund der bisherigen geringen Fallzahlen sowie der unzureichenden Dokumentation nicht möglich. Für andere Benzodiazepine scheint jedoch das Missbildungsrisiko in der Frühschwangerschaft gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko von Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Wenn aus zwingenden Gründen Alprazolam in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten. Tierexperimentelle Studien mit Alprazolam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Kapitel 5.3).

Daher sollen Cassadan 0,5 mg Tabletten im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht und im zweiten und dritten Trimenon nur bei zwingender Indikation verordnet werden.

Falls Cassadan 0,5 mg Tabletten einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben werden, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet, damit sie rechtzeitig auf ein anderes Arzneimittel umgestellt werden kann.

##### Stillzeit

Alprazolam geht in die Muttermilch über und akkumuliert dort. Daher sollen Cassadan 0,5 mg Tabletten in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Cassadan 0,5 mg Tabletten in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustellen. Neugeborene metabolisieren Benzodiazepine wesentlich langsamer als Erwachsene.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer (siehe auch 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (> 1/10)
- Häufig (> 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis können insbesondere zu Beginn der Therapie folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Somnolenz, verringerte Aufmerksamkeit, Müdigkeit
- gedämpfte Emotionen, Verwirrtheit
- Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungunsicherheit
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl, Sehstörungen
- Nachwirkungen am folgenden Tage (Schläfrigkeit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit usw.).

In der Regel verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung.

Über Störungen des Magen-Darm-Traktes, Änderungen der Libido und Hautreaktionen wurde gelegentlich berichtet.

Selten kann es zu einer Atemdepression kommen, insbesondere während der Nacht.

##### Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien (Gedächtnislücken für den Zeitraum nach der Einnahme) verursachen (s. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

##### Depressionen

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (s. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung/Spezifische Patientengruppen).

##### Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen, wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

##### Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch schon in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen; bei Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten (s. 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

#### 4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Alprazolam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde (Cave: Mehrfachintoxikation!).

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, geistiger Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dystonie bis hin zu Ataxie, Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression und Koma reichen können.

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Magenspülung, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

Aufgrund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei reinen Alprazolamvergiftungen nur von geringem Nutzen sein. Erforderlichenfalls steht als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil zur Verfügung.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytikum, Benzodiazepin-Derivat  
ATC-Code: N05BA12

Alprazolam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Triazolobenzodiazepine und bindet mit hoher Affinität an spezifische Benzodiazepinrezeptoren im ZNS. Alprazolam verstärkt die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung auf unterschiedliche Neuronenverbände. Hieraus re-



sultieren die spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften, sowie sedierenden und hypnotischen Effekte. Darüber hinaus zeigt Alprazolam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Eigenschaften.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alprazolam wird nach oraler Gabe rasch und gut resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach einmaliger oraler Gabe nach 1–2 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 80 %.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 70–80 %.

Das Verteilungsvolumen beträgt durchschnittlich 1,0–1,2 l/kg, und ist bei adipösen Patienten signifikant größer.

Die Eliminationshalbwertszeit nach einmaliger Gabe liegt zwischen 12 und 15 Stunden. Bei älteren männlichen Patienten kann die Eliminationshalbwertszeit verlängert sein.

Da die Niere das Hauptausscheidungsorgan darstellt, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu rechnen. Ca. 20 % der Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden.

Bei Leberfunktionsstörungen ist mit verzögerter Metabolisierung der Wirksubstanz und Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu rechnen.

Neben unmetabolisiertem Alprazolam (ca. 20 %) werden als Hauptmetaboliten alpha-Hydroxyalprazolam (ca. 17 %) sowie ein Benzophenonderivat ausgeschieden. Darüber hinaus ist eine Vielzahl weiterer Metaboliten identifiziert worden. Die pharmakologische Aktivität von alpha-Hydroxyalprazolam beträgt ca. 50 % verglichen mit Alprazolam. Das Benzophenonderivat zeigt keine pharmakologische Aktivität. Die Halbwertszeit der beiden Hauptmetabolite liegt im gleichen Bereich wie die von Alprazolam. Die Metaboliten tragen aufgrund niedriger Konzentration wahrscheinlich kaum zum therapeutischen Effekt bei.

Alprazolam passiert die Plazentaschranke und wird mit der Muttermilch sezerniert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach Gabe von Alprazolam über 24 Monate zeigte sich eine Tendenz zur dosisabhängigen Zunahme von Katarakten bei weiblichen und von Hornhautvaskularisationen bei männlichen Ratten. In einer chronischen Toxizitätsstudie (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.

Untersuchungen zur Mutagenität von Alprazolam verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Ratten und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential von Alprazolam.

Eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität konnte am Versuchstier nicht festgestellt werden, die Plazentapassage von Alprazolam wurde tierexperimentell nachgewiesen. In Untersuchungen an Ratten und Kaninchen sind nach sehr hohen Dosierungen embryonale Effekte und Fehlbildungen des Skeletts beobachtet worden.

Daten zur peri- und postnatalen Entwicklung nach Gabe von Alprazolam liegen nicht vor. Es gibt jedoch Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Alprazolam-exponierten Nagern.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

### 6.2 Inkompatibilitäten

keine bekannt

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

keine

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister-Streifen aus PVC/PVDC-Verbundfolie und Aluminiumfolie

Packungsgrößen:

10 Tabletten N 1

20 Tabletten N 2

50 Tabletten N 3

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

keine

## 7. Inhaber der Zulassung

Temmler Pharma GmbH & Co. KG  
Temmlerstraße 2  
35039 Marburg  
Telefon: (06421) 494-0  
Telefax: (06421) 494-201

## 8. Zulassungsnummer

3000717.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16.01.2004

## 10. Stand der Information

November 2012

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin