

Alprazolam TAD® 0,25 mg/- 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEI-MITTELS

Alprazolam® TAD 0,25 mg Tabletten
Alprazolam® TAD 0,5 mg Tabletten
Alprazolam® TAD 1 mg Tabletten
Alprazolam® TAD 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Alprazolam TAD 0,25 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 0,25 mg Alprazolam.

Alprazolam TAD 0,5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam.

Alprazolam TAD 1 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 1 mg Alprazolam.

Alprazolam TAD 2 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 2 mg Alprazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Alprazolam TAD 0,25 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 85,98 mg Lactose (als Monohydrat).

Alprazolam TAD 0,5 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 87,31 mg Lactose (als Monohydrat).

Alprazolam TAD 1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 89,97 mg Lactose (als Monohydrat).

Alprazolam TAD 2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 179,94 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Alprazolam TAD 0,25 mg Tabletten: weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten. Die Tablette weist auf der einen Seite eine Bruchkerbe und auf der anderen die Prägung 0.25 auf, der Durchmesser beträgt 7 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Alprazolam TAD 0,5 mg Tabletten: blassrosa, marmorierte, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten. Die Tablette weist auf der einen Seite eine Bruchkerbe und auf der anderen die Prägung 0.5 auf, der Durchmesser beträgt 7 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Alprazolam TAD 1 mg Tabletten: blassgrünblaue bis blassblaue, marmorierte, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten. Die Tablette weist auf der einen

Seite eine Bruchkerbe und auf der anderen die Prägung 1 auf, der Durchmesser beträgt 7 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Alprazolam TAD 2 mg Tabletten: weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und beidseitiger Bruchkerbe. Die Tablette weist beidseitig die Prägung 2 auf einer Seite neben der Bruchkerbe auf, der Durchmesser beträgt 9 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen, wenn die Erkrankung schwerwiegend oder beeinträchtigend ist oder den Patienten außergewöhnlich stark belastet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dauer der Behandlung

Alprazolam TAD sollte in der geringstmöglichen wirksamen Dosis, über einen kürzestmöglichen Zeitraum und für maximal 2 bis 4 Wochen angewendet werden. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung sollte regelmäßig überprüft werden. Eine Langzeitbehandlung wird nicht empfohlen. Das Risiko einer Abhängigkeit kann mit der Dosis und der Dauer der Behandlung zunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die Maximaldosis sollte nicht überschritten werden.

Angstzustände

Die Anfangsdosis beträgt 0,75 mg – 1,5 mg täglich, aufgeteilt in 3 gleiche Dosen. Falls erforderlich, kann die Erhaltungsdosis allmählich auf 4 mg täglich erhöht werden, die in mehrere Dosen aufgeteilt wird.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten und diejenigen, die empfindlich auf die sedierende Wirkung des Arzneimittels reagieren, beträgt die Anfangs- und Erhaltungsdosis 0,5 mg - 0,75 mg, aufgeteilt in 2 bis 3 Dosen. Bei Bedarf kann die Dosierung allmählich gesteigert werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis sollte reduziert werden. Alprazolam ist bei

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis sollte reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Alprazolam TAD sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit ist nicht erwiesen.

Beendigung der Behandlung

Die Dosis sollte allmählich ausgeschlichen werden, um Absetzsymptome zu vermeiden. (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können unabhängig mit oder ohne Nahrung mit einer kleinen Menge Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Myasthenia gravis
- Schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akute Vergiftung mit Alkohol oder anderen ZNS-wirksamen Arzneimitteln (z. B. Hypnotika, Analgetika, Antidepressiva, Antipsychotika).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dauer der Behandlung

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

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

Alprazolam TAD® 0,25 mg/- 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg Tabletten

gestiegen werden sollte, da es dann zu Entzugssymptomen kommen kann.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher sollte Alprazolam bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Alprazolam darf nicht angewendet werden, um Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu behandeln, da Benzodiazepine die Entwicklung einer Enzephalopathie fördern können (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere und geschwächte Patienten

Benzodiazepine und verwandte Arzneimittel sollten bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, aufgrund des Risikos für Sedierung und/ oder muskuläre Schwäche und der damit einhergehenden Sturzgefahr mit oftmals schweren Folgen für diese Patientengruppe. Bei älteren und/oder geschwächten Patienten (mit schlechtem Allgemeinzustand) wird empfohlen, dem allgemeinen Prinzip zu folgen, die am niedrigsten wirksame Dosis anzuwenden, um die Entwicklung einer Ataxie oder Übersedierung auszuschließen.

Alprazolam kann zu Muskelschwäche führen. Daher ist bei Patienten mit spinaler oder zerebellärer Ataxie Vorsicht geboten.

Chronische Ateminsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte wegen der Möglichkeit einer Atemdepression eine niedrigere Dosis angewendet werden.

Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte

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

Depressionen/suizidales Verhalten

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen angewendet werden, da sie das Risiko eines Suizids herbeiführen oder erhöhen können. Daher ist bei der Anwendung von Alprazolam TAD bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer depressiven Erkrankung oder suizidalen Tendenzen Vorsicht geboten, und die Verordnungsmenge sollte begrenzt werden.

Unter der Anwendung von Benzodiazepinen können bei anfälligen Patienten bisher unbemerkte Depressionen klinisch manifest werden.

In Zusammenhang mit der Anwendung von Alprazolam sind manische und hypomane Episoden bei Patienten mit Depressionen berichtet worden.

Psychosen

Benzodiazepine sind nicht wirksam zur primären Behandlung von Psychosen.

Akutes Engwinkelglaukom

Bei Patienten mit Engwinkelglaukom oder bei Patienten, die hierfür prädisponiert sind, sollten Benzodiazepine wegen möglicher anticholinerger Nebenwirkungen mit großer Vorsicht angewendet werden.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimitteln zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verordnung von Alprazolam zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlungen 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).

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen über einige Wochen kann es zu einem Verlust der Wirksamkeit des hypnotischen Effekts kommen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit von diesen Arzneimitteln führen. 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. Arzneimittelabhängigkeit kann bereits im therapeutischen Dosierungsbereich auftreten

und unabhängig davon, ob ein individueller Risikofaktor vorliegt. Das Risiko der Abhängigkeit wird durch die gleichzeitige Anwendung verschiedener Benzodiazepine verstärkt, unabhängig davon, ob von der angstlösenden oder hypnotischen Indikation.

Arzneimittelmissbrauch

Arzneimittelmissbrauch ist ein bekanntes Risiko bei Alprazolam und anderen Benzodiazepinen. Patienten, die Alprazolam erhalten, sollten entsprechend überwacht werden. Abzweigung von Alprazolam ist möglich. Es gab Berichte über Todesfälle durch Überdosierung bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln wie Opioiden, anderen Benzodiazepinen und Alkohol. Diese Risiken sollten bei einer Verschreibung oder Abgabe beachtet werden. Zur Risikominimierung sollte die kleinste geeignete Menge gewählt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

Entzugssymptome

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

Rebound-Insomnie und Angstzustände

Beim Beenden einer Behandlung kann es vorübergehend zu einem Syndrom kommen, bei dem die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führten, in verstärkter Form wieder auftreten. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände oder Schlafstörungen, Insomnie und Ruhelosigkeit möglich. Es wird empfohlen, die Dosierung allmählich zu verringern, da das Risiko für Absetz-/Rebounderscheinungen nach schneller Dosisverringern oder plötzlicher Beendigung der Behandlung größer ist. Darüber hinaus ist es wichtig, den Patienten über mögliche Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomene) aufzuklären und dadurch etwaige während des Ausklings der Behandlung auftretende Angstgefühle vor den Absetzerscheinungen abzubauen.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Alprazolam TAD® 0,25 mg/- 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg Tabletten

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, zu Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel beendet werden.

Amnesie

Benzodiazepine können, zumeist mehrere Stunden nach der Einnahme, anterograde Amnesien verursachen. Um das Risiko zu verringern, sollten Patienten eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) sicherstellen. Anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosen auftreten, das Risiko steigt bei höherer Dosierung an. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Warnhinweise für sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Psychotrope Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam zusammen mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln wie Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, einigen Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika sollte mit Vorsicht erfolgen, da eine Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung auftreten kann. Die Kombination mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorischen Wirkung und damit zu stärkerer psychischer Abhängigkeit führen.

Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol verstärkt die sedierende Wirkung von Alprazolam.

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandten Arzneimitteln wie Alprazolam mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Dosierung und Dau-

er der gleichzeitigen Einnahme sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Clozapin

Die gleichzeitige Anwendung von Clozapin kann zu einem erhöhten Risiko für Atem- und/oder Herzstillstand führen.

Muskelrelaxanzien

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam ist es erforderlich, die Patienten auf die insbesondere zu Therapiebeginn verstärkte muskelrelaxierende Wirkung (Sturzgefahr) hinzuweisen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

CYP3A4 Inhibitoren

Da Alprazolam über das Leberenzym CYP3A4 metabolisiert wird, können Inhibitoren dieses Enzyms die Wirkung von Alprazolam verstärken und seinen Blutspiegel erhöhen. Alprazolam sollte bei Patienten, die CYP3A4-Inhibitoren wie Fluoxetin, Propoxyphen, orale Kontrazeptiva, Sertralin oder Diltiazem anwenden, mit Vorsicht angewendet werden und eine Dosisreduktion sollte erwogen werden.

Daten aus klinischen Studien mit Alprazolam, *In vitro*-Studien und klinischen Studien mit Arzneimitteln, die über die gleichen Enzyme metabolisiert werden, belegen verschiedene Wechselwirkungsstadien und mögliche Wechselwirkungen von Alprazolam mit vielen Arzneimitteln.

Der stark wirksame CYP3A4-Inhibitor Itraconazol erhöht die Bioverfügbarkeit und verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Alprazolam. Daten aus einer klinischen Studie mit Probanden, die täglich 200 mg Itraconazol und 0,8 mg Alprazolam erhielten, zeigten, dass die Bioverfügbarkeit sich um das 2 bis 3-Fache erhöhte und sich die Eliminationshalbwertszeit auf ungefähr 40 Stunden verlängerte. Durch Alprazolam hervorgerufene Veränderungen psychomotorischer Funktionen wurden beobachtet. Itraconazol kann die Wirkung von Alprazolam auf die zentrale Dämpfung erhöhen. Nach Absetzen von Itraconazol kann die Wirkung von Alprazolam vermindert sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und stark wirksamen CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol und HIV-Proteaseinhibitoren wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und stark wirksamen CYP3A4-Inhibitors erforderlich ist, sollte die Dosis von Alprazolam auf die Hälfte oder ein Drittel reduziert werden.

Fluvoxamin verlängert die Halbwertszeit von Alprazolam für 20 bis 34 Stunden und verdoppelt den Alprazolamspiegel im Plasma. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Alprazolam sollte die Alprazolamdosierung auf die Hälfte reduziert werden.

Fluoxetin hat eine mäßige Wirkung auf die Metabolisierung von Alprazolam, wodurch der Alprazolam-Plasmaspiegel ansteigt. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Alprazolam erhöht sich die psychomotorische Wirkung von Alprazolam, was eine Dosisanpassung erforderlich machen kann.

Erythromycin hemmt die Metabolisierung von Alprazolam und erhöht dessen Plasmaspiegel um ungefähr 50 %, was eine Dosisanpassung erforderlich machen kann.

Andere CYP3A4-Inhibitoren, die die Plasma-Alprazolamspiegel erhöhen können, sind: Clarithromycin, Telithromycin, Diltiazem und Fluconazol. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Cimetidin verringert die Alprazolam-Clearance, was dessen Wirkung steigern kann. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht untersucht.

CYP3A4-Induktoren

Da Alprazolam über das CYP3A4-Enzymsystem metabolisiert wird, können Induktoren dieses Enzyms die Metabolisierung von Alprazolam erhöhen.

Wechselwirkungen zwischen Alprazolam und HIV-Protease-Inhibitoren (Ritonavir) sind komplex und abhängig von der Behandlungsdauer. Niedrige Dosierungen von Ritonavir führen bei kurzzeitiger Anwendung zu einer stärkeren Reduzierung der Alprazolam-Clearance durch Verlängerung seiner Eliminationshalbwertszeit und damit zu einer verstärkten klinischen Wirkung. Nach längerer Anwendung von Ritonavir gleicht die CYP3A4-Induktion diese Hemmung aus. Diese Wechselwirkung kann eine Dosisanpassung oder eine Beendigung der Behandlung mit Alprazolam erforderlich machen.

Patienten, die Alprazolam und Theophyllin gleichzeitig anwenden, weisen im Gegensatz zu Patienten, die Alprazolam als Monotherapie einnehmen, signifikant niedrigere Alprazolam-Plasmaspiegel auf, was vermutlich auf die Induktion des Metabolismus zurückzuführen ist. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht untersucht.

Die Daten zeigen, dass Carbamazepin die Metabolisierung von Alprazolam induziert,

Alprazolam TAD® 0,25 mg/- 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg Tabletten

was zu einer verringerten Wirkung von Alprazolam führt. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung wurde bisher nicht untersucht. Ähnliche Wirkungen können mit Rifampicin und Johanniskraut auftreten.

Wirkung von Alprazolam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Erhöhte Digoxinkonzentrationen wurden, insbesondere bei älteren Patienten (über 65 Jahre) beobachtet, wenn 1 mg Alprazolam gegeben wurde. Patienten, die Alprazolam und Digoxin anwenden, sollten daher auf Symptome einer Digoxinvergiftung überwacht werden.

Arzneimittelkombinationen, die gemieden werden sollten

Dextropropoxyphen kann die Metabolisierung von Alprazolam hemmen oder die Clearance verringern, was zu einem höheren Alprazolam Plasmaspiegel und damit zu einer stärkeren Wirkung von Alprazolam führt. Die gleichzeitige Anwendung mit Dextropropoxyphen sollte vermieden werden.

Arzneimittelkombinationen, die eine Dosisanpassung erforderlich machen können

Zu Beginn einer Behandlung mit Alprazolam können Imipramin und sein Metabolit Desmethylimipramin durch die Hemmung des Metabolismus 30 % höhere Konzentrationen im Plasma erreichen.

Nefazodon hemmt die durch das CYP3A4-System vermittelte Oxidation von Alprazolam, was die Plasmakonzentrationen von Alprazolam verdoppelt und seine Wirkung verstärkt. Eine Reduzierung der Alprazolamdosierung auf die Hälfte sollte in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen, die bei Dosisanpassungen zu berücksichtigen sind *Kontrazeptiva*

Kontrazeptiva können die Metabolisierung von Benzodiazepinen und die Oxidation von Alprazolam hemmen, was zu höheren Alprazolamkonzentrationen im Plasma führt und die Wirkung von Alprazolam verstärkt.

Omeprazol kann die Metabolisierung von Alprazolam hemmen, was zu höheren Al-

prazolamkonzentrationen im Plasma führt und die Wirkung von Alprazolam verstärkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Vielzahl an Daten aus Kohortenstudien deutet darauf hin, dass die Einnahme von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) nicht mit einem erhöhten Risiko von schweren Missbildungen einhergeht. Jedoch fand sich bei einigen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien ein erhöhtes Risiko von Gaumenspalten. Die Daten deuten darauf hin, dass nach einer Behandlung der Mutter mit Benzodiazepinen das Risiko für ein Kind mit einer Gaumenspalte weniger als 2 von 1.000 ist, verglichen mit der geschätzten Rate solcher Defekte in der Allgemeinbevölkerung von ca. 1 von 1.000.

Eine hochdosierte Behandlung mit Benzodiazepinen während des 2. und/oder 3. Trimenons führt zu einer Abnahme der fetalen Bewegungen und zu Schwankungen des fetalen Herzrhythmus.

Wenn aus zwingenden medizinischen Gründen Alprazolam, auch in geringen Dosen, während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt angewendet wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie axiale Hypotonie und Trinkschwäche, die zu einer geringeren Gewichtszunahme führt, zu erwarten (floppy infant syndrome). Diese Auswirkungen sind reversibel, wobei die Dauer entsprechend der Halbwertszeit des Arzneimittels 1 bis 3 Wochen betragen kann. Unter hohen Dosen können Ateminsuffizienz oder Atemstillstand und Hypothermie beim Neugeborenen auftreten. Darüber hinaus können in den ersten Tagen nach der Geburt Entzugssymptome wie Übererregbarkeit, Agitiertheit und Tremor beim Neugeborenen auftreten, auch wenn kein „floppy infant syndrome“ zu beobachten ist. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt hängt von der Halbwertszeit des Wirkstoffs ab.

Unter Berücksichtigung dieser Daten kann die Anwendung von Alprazolam während der Schwangerschaft erwogen werden, wenn die therapeutischen Indikationen und die Dosierung streng beachtet werden.

Wenn die Behandlung mit Alprazolam im letzten Teil der Schwangerschaft notwendig ist, sollten hohe Dosen vermieden werden und Absetzsymptome und/oder das „floppy infant syndrome“ beim Neugeborenen überwacht werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Daten zur Wirkung von Alprazolam auf die Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. Bei Ratten beeinträchtigt Alprazolam nicht die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Alprazolam TAD 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 Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken. Die Wahrscheinlichkeit für eine verminderte Aufmerksamkeit kann nach unzureichender Schlafdauer erhöht sein.

Patienten sollten vor der Gefahr gewarnt und angewiesen werden, während der Behandlung kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Diese Wirkungen werden durch Alkohol verstärkt (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

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

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Hyperprolaktinämie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Depression
	Häufig	Verwirrtheit, Desorientiertheit, verminderte Libido, Angst,

Alprazolam TAD® 0,25 mg/- 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg Tabletten

	Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Nervosität, gesteigerte Libido*
	Nicht bekannt	Manie*, Halluzinationen*, Wut*, Agitiertheit*, Arzneimittel-abhängigkeit
Erkrankungen des Nerven-systems	Sehr häufig	Hypomanie*, Aggressivität*, Feindseligkeit*, Denkstörun-gen*, psychomotorische Überaktivität*, Arzneimittelmis-sbrauch*
	Häufig	Sedierung, Benommenheit, Ataxie, Gedächtnisstörungen, Dy-sarthrie, Schwindel, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, Konzent-rationsstörungen, Hypersomnie, Lethargie, Tremor
	Nicht bekannt	Amnesie
Augenerkrankungen	Häufig	Störungen des vegetativen Nervensystems*, Dystonie*
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Sehr häufig	verschommenes Sehen
	Häufig	Obstipation, Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Übelkeit
	Nicht bekannt	Erbrechen
Leber- und Gallenerkran-kungen	Gelegentlich	Gastrointestinale Störungen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge-webes	Nicht bekannt	Hepatitis*; Störungen der Leberfunktion*, Gelbsucht*
	Häufig	Dermatitis*
Skelettmuskulatur-, Binde-gewebs- und Knochener-krankungen	Nicht bekannt	Angioödem*, Lichtempfindlichkeitsreaktion*
	Gelegentlich	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Inkontinenz*
	Nicht bekannt	Harnretention*
Erkrankungen der Ge-schlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Sexuelle Dysfunktion*
	Gelegentlich	Menstruationsstörungen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ver-abreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung, Reizbarkeit
	Nicht bekannt	Periphere Ödeme*
Untersuchungen	Häufig	Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme
	Nicht bekannt	Erhöhter Augeninnendruck*

* Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beobachtet wurden

Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch schon in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit führen; bei Beenden der Therapie können Entzugs- und/oder Rebound-Phänomene auftreten. Psychische Abhängigkeit kann auftreten.

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.

4.9 Überdosierung

Symptome

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen sollte eine Überdosierung von Alprazolam nicht lebensbedrohlich sein, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, eingenommen wurde.

Bei der Behandlung einer Überdosierung mit jeglichem Arzneimittel sollte immer in Betracht gezogen werden, dass möglicherweise verschiedene Substanzen eingenommen wurden.

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Benommenheit bis Koma reichen. In leichten Fällen können Benommenheit, geistige Verwirrung und Lethargie, auftreten, in schwerer verlaufenden Fällen Ataxie, verringerter Muskeltonus, niedriger Blutdruck, Atemdepression, selten Koma und in sehr seltenen Fällen Tod.

Behandlung

Nach einer Überdosis oraler Benzodiazepine sollte (innerhalb einer Stunde) Erbre-

chen ausgelöst werden, wenn der Patient bei Bewusstsein ist oder, wenn der Patient bewusstlos ist, eine Magenspülung mit Schutz der Atemwege vorgenommen werden. Wenn das Leeren des Magens keinen Vorteil bietet, sollte Aktivkohle zur Verringerung der Resorption gegeben werden. Atem- und Herzfunktionen sollte bei Intensivüberwachung besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Flumazenil steht als Antidot zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Alprazolam besitzt, wie andere Benzodiazepine, eine hohe Affinität zum Benzodiazepin-Rezeptor im Gehirn. Benzodiazepine fördern die hemmende Neurotransmitter-

Alprazolam TAD® 0,25 mg/- 0,5 mg/- 1 mg/- 2 mg Tabletten

wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

Pharmakodynamische Wirkungen

Alprazolam besitzt, wie andere Benzodiazepine, zusätzlich zu seinen anxiolytischen Eigenschaften sedierende, hypnotische, muskelschwächende und antikonvulsive Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Alprazolam liegt bei ca. 90 %. Die Einnahme von Alprazolam mit Nahrung verzögert die Resorption von Alprazolam, ohne Auswirkung auf die resorbierte Konzentration zu zeigen. Nach oraler Aufnahme werden maximale Plasmaspiegel nach 1-2 Stunden erreicht. Die Alprazolam-Plasmakonzentration ist proportional zur aufgenommenen Dosis.

Verteilung

In vitro werden 70 % von Alprazolam an Serumproteine gebunden. Die Clearance beträgt ca. 1 ml/min/kg und das Verteilungsvolumen beträgt etwa 1 l/kg.

Biotransformation

Alprazolam führt nicht zu einer Enzyminduktion oder kann zu einer leichten Enzyminduktion führen. Alprazolam wird in der Leber extensiv hauptsächlich zu den hydroxylierten Metaboliten alpha-Hydroxyalprazolam und 4-Hydroxyalprazolam metabolisiert, die vor der Ausscheidung mit dem Urin glucuronidiert werden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Alprazolam beträgt ca. 12 Stunden. Die Alprazolammetabolite sind biologisch aktiv. Ihre Eliminationshalbwertszeiten sind vergleichbar mit der von Alprazolam, Durch ihre niedrige Plasmakonzentration tragen sie jedoch nicht zur pharmakologischen Wirkung bei.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit verlängert sein (ca. 16 Stunden).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion kann die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit verlängert sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten, die 2 Jahre lang oral mit Alprazolam (3, 10 und 30 mg/kg/Tag; das 15 bis 150-Fache der maximal empfohlenen Tagesdosis von 10 mg beim Menschen) behandelt wurden, zeigte sich eine Tendenz zu einer dosisabhängigen Zunahme von Ka-

tarakten (weibliche Tiere) und Hornhautvaskularisationen (männliche Tiere). Diese Läsionen traten erst nach 11-monatiger Behandlung auf. Bei Hunden führten hohe orale Alprazolamdosierungen, die 12 Monate verabreicht wurden, zu Konvulsionen, von denen einige tödlich endeten. Die Bedeutung für den Menschen ist nicht bekannt.

Alprazolam zeigte *in vitro* kein genetoxisches Potenzial. Alprazolam führte *in vivo* im Mikronucleustest bei Ratten bis zur höchsten getesteten Konzentration von 100 mg/kg, die 500-fach höher ist als die maximal empfohlene Tagesdosis von 10 mg beim Menschen, nicht zu chromosomalen Aberrationen.

In 2-jährigen Studien mit Alprazolam bei Ratten (bis zu 30 mg/kg/Tag, was dem 150-Fachen der maximal empfohlenen Tagesdosis von 10 mg beim Menschen entspricht) und Mäusen (bis zu 10 mg/kg/Tag, was dem 50-Fachen der maximal empfohlenen Tagesdosis von 10 mg beim Menschen entspricht) fanden sich keine Hinweise auf kanzerogene Wirkungen.

Alprazolam beeinträchtigte bei Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis von 5 mg/kg/Tag (was dem 25-Fachen der maximal empfohlenen Tagesdosis von 10 mg beim Menschen entspricht) nicht die Fertilität. Hohe Alprazolamdosierungen führten in Embryo-fötalen Entwicklungsstudien bei Ratten und Kaninchen zu einem Anstieg von Geburtsfehlern und fötalem Tod. Die pränatale Gabe von Benzodiazepinen, einschließlich Alprazolam, war bei Mäusen und Ratten mit Verhaltensänderungen bei den Nachkommen assoziiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Crospovidon (Typ A)
Povidon K25
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Polysorbat 80
Carmin (E120) (nur *Alprazolam TAD 0,5 mg Tabletten*)
Patentblau V (E131) (nur *Alprazolam TAD 1 mg Tabletten*)

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

Blisterverpackung (PVC/PE/PVDC//Al): 10, 20, 30, 50, 100 Tabletten in einer Faltschachtel.

Perforierte Blisterverpackung zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/PE/PVDC//Al): 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 100x1 Tablette in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606 0
Fax: (04721) 606 333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2200072.00.00
2200073.00.00
2200074.00.00
2200075.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Januar 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig