

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten  
Alprazolam AL 1 mg Tabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

**Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten**  
Jede Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Tablette enthält 92,15 mg Lactose.

**Alprazolam AL 1 mg Tabletten**  
Jede Tablette enthält 1 mg Alprazolam  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Tablette enthält 91,71 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

**3. Darreichungsform**

Tablette

**Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten**  
Rosafarbene, oblonge Tablette mit Bruchkerbe auf der Oberseite und der Prägung: „APZM 0,5“ auf der Unterseite.

**Alprazolam AL 1 mg Tabletten**  
Hellblaue, oblonge Tablette mit Bruchkerbe auf der Oberseite und der Prägung: „APZM 1“ auf der Unterseite.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Kurzfristige symptomatische Behandlung von Angststörungen.

Alprazolam ist nur indiziert, wenn die Erkrankung schwerwiegend ist oder den Patienten außergewöhnlich stark einschränkt oder belastet.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Der Patient sollte regelmäßig untersucht und die Notwendigkeit für eine Weiterbehandlung abgewogen werden, insbesondere bei Symptommfreiheit des Patienten. Die Gesamtdauer der Behandlung darf einschließlich der Absetzphase 8–12 Wochen nicht überschreiten.

In bestimmten Fällen kann eine Weiterbehandlung über die maximale Behandlungsdauer hinaus notwendig sein; diese sollte nicht ohne erneute fachärztliche Untersuchung des Patienten vorgenommen werden.

Die optimale Dosierung von Alprazolam muss individuell in Abhängigkeit von der Symptomatik und dem Ansprechen des Patienten bestimmt werden.

Die begrenzte Dauer der Behandlung sollte mit dem Patienten abgesprochen werden, und der Patient ist auf die möglichen Nebenwirkungen zu Behandlungsbeginn und Reboundphänomene beim Absetzen hinzuweisen (siehe Abschnitt 4.4). Bei älteren Patienten ist die Clearance herabgesetzt und die Empfindlichkeit für Alprazolam erhöht.

Bei den meisten Patienten können die Symptome von Angstzuständen im Allgemeinen mit einer Tagesdosis von 0,5–3 mg Alprazolam – in Einzelgaben über den Tag verteilt – wirksam behandelt werden. Die Tageshöchstdosis von 3 mg darf unter keinen Umständen überschritten werden. Patienten mit chronischem Alkoholabusus und Patienten, die bisher noch keine psychotropen Arzneimittel eingenommen haben, benötigen geringere Dosen als Patienten, die bereits mit Tranquilizern, Antidepressiva oder Hypnotika behandelt wurden. Um Ataxie und übermäßige Sedierung zu vermeiden, wird die Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis empfohlen.

**Dosierung**

Erwachsene

**Initialdosis\***: 0,25–0,5 mg 3-mal täglich.

**Erhaltungsdosis\***: 0,5 bis maximal 3 mg täglich, aufgeteilt auf mehrere Einzelgaben (schrittweise Dosiserhöhung alle 3–4 Tage).

Ältere, empfindliche, geschwächte Patienten oder Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

**Initialdosis\***: 0,25 mg 2- bis 3-mal täglich.

**Erhaltungsdosis\***: 0,5–0,75 mg täglich, aufgeteilt auf mehrere Einzelgaben. Die Dosis sollte – wenn erforderlich und es die Krankheit erlaubt – schrittweise um nicht mehr als 0,5 mg alle 3 Tage erhöht werden.

Die Tageshöchstdosis beträgt 0,75 mg (bei geschwächten Patienten) bis 1,5 mg (bei robusten Patienten) täglich.

\* Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollte die Dosis reduziert werden.

Falls notwendig, sollte die Abenddosis vor der Tagesdosis erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bisher nicht nachgewiesen. Daher wird eine Anwendung von Alprazolam nicht empfohlen.

Absetzen der Behandlung

Die Dosis sollte schrittweise reduziert werden, um Absetzsymptome zu vermeiden. Das Absetzen sollte alle 3 Tage um 0,5 mg oder gegebenenfalls noch langsamer erfolgen.

Wenn möglich, sollte die Behandlung vom selben Arzt eingeleitet, überwacht und abgeschlossen werden.

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

**4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Spezifische Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bisher nicht nachgewiesen. Daher wird eine Anwendung von Alprazolam nicht empfohlen.

Ältere und geschwächte Patienten

Benzodiazepine und deren Derivate sollten bei älteren Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden, aufgrund des Risikos für Sedierung und/oder muskuläre Schwäche und der damit einhergehenden Sturzgefahr mit oftmals schweren Folgen für diese Patientengruppe.

Es wird empfohlen, zur Behandlung älterer und/oder geschwächter Patienten grundsätzlich die niedrigste wirksame Dosis anzuwenden, um Ataxie und übermäßige Sedierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund der Sturzgefahr infolge der muskelrelaxierenden Wirkung von Benzodiazepinen sollte die Anwendung von Alprazolam bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Alprazolam bei Patienten mit Niereninsuffizienz und leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind Benzodiazepine nicht angezeigt, da sie die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie begünstigen können (siehe Abschnitt 4.2).

Benzodiazepine sollten nur mit größter Vorsicht bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit in der Anamnese angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sollte aufgrund der Gefahr einer Atemdepression eine niedrigere Dosis angewendet werden.

Benzodiazepine sollten nicht zur primären Behandlung von Psychosen angewendet werden.

Benzodiazepine oder verwandte Substanzen sollten nicht zur alleinigen Behandlung von schwerer Depression oder Angststörungen in Zusammenhang mit schwerer Depression angewendet werden, da sie das Suizidrisiko erhöhen können. Die Anwendung von Alprazolam bei depressiven oder suizidalen Patienten sollte deshalb mit Vorsicht erfolgen und die abgegebene Menge entsprechend begrenzt sein.

Toleranz

Die hypnotische Wirkung von Benzodiazepinen kann nach wiederholter Anwendung über einige Wochen nachlassen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko für eine Abhängigkeit steigt mit der Dosis und Dauer der Behandlung. Ein erhöhtes Risiko besteht außerdem bei Patienten mit Alkohol- und Medikamentenabusus in der Anamnese. Zu einer Abhängigkeit kann es bei Anwendung therapeutischer Dosen

und/oder bei Patienten ohne besondere Risikofaktoren kommen. Ein erhöhtes Risiko besteht bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Benzodiazepine unabhängig von der anxiolytischen oder hypnotischen Indikation. Es wurde auch über Missbrauchsfälle berichtet.

Sobald sich eine Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein abrupter Behandlungsabbruch von Entzugssymptomen begleitet. Dazu können Kopf- und Muskelschmerzen, extreme Angstzustände, Spannungszustände, Ruhelosigkeit, Verwirrung und Verstörtetheit zählen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und Berührung, Halluzinationen und epileptische Anfälle. Die Entzugssymptome können mehrere Tage nach Behandlungsende auftreten.

Schlaflosigkeit und Angstzustände durch Rebound-Effekt

Bei Absetzen der Behandlung mit Alprazolam kann sich ein vorübergehendes Syndrom entwickeln, bei dem die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin führten, verstärkt wieder auftreten. Das Syndrom kann mit anderen Symptomen wie Stimmungsschwankungen, Angstzuständen oder Schlafstörungen und Unruhezuständen einhergehen. Da das Risiko für das Auftreten von Absetzsymptomen/Rebound-Effekten nach abruptem Behandlungsabbruch größer ist, wird eine schrittweise Dosisreduzierung empfohlen (Ausschleichen).

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer sollte abhängig von der Indikation so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und 8–12 Wochen bei Angstzuständen einschließlich der Ausschleichphase nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer darf nur nach erneuter Bewertung des Beschwerdebildes erfolgen.

Es ist sinnvoll, den Patienten bei Behandlungsbeginn auf die begrenzte Behandlungsdauer hinzuweisen und deutlich zu erklären, wie die schrittweise Dosisreduzierung vorgenommen wird.

Es ist außerdem wichtig, die Patienten auf das mögliche Auftreten von Rebound-Symptomen hinzuweisen, um während der Absetzphase Angstzustände beim Auftreten solcher Symptome so gut wie möglich zu vermeiden. Es gibt Hinweise darauf, dass sich insbesondere bei hoher Dosierung kurz wirksamer Benzodiazepine Absetzsymptome im Dosierungsintervall manifestieren können.

Bei der Anwendung lang wirksamer Benzodiazepine ist der Patient darauf hinzuweisen, die Behandlung nicht auf ein kurz wirksames Benzodiazepin umzustellen, da es dadurch zu Absetzsymptomen kommen kann.

Abruptes Absetzen von Benzodiazepinen kann zu Parästhesien, Wahrnehmungsveränderungen und Depersonalisation während einer oder mehrerer Wochen führen. In einigen Fällen wurden Krampfanfälle berichtet.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Während der Behandlung mit Benzodiazepinen können Reaktionen wie Unruhezustände, Agitiertheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, verstärkte Schlaflosigkeit, Delirium, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen auftreten. In diesem Fall sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Diese Reaktionen treten eher bei Kindern und älteren Patienten auf. Die Verordnung von Benzodiazepinen an Patienten mit Borderline- oder antisozialer Persönlichkeitsstörung sollte mit äußerster Vorsicht vorgenommen werden.

Amnesie

Benzodiazepine können eine anterograde Amnesie auslösen, die am häufigsten mehrere Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auftritt. Um das Risiko einer anterograden Amnesie zu reduzieren, sollten Patienten dafür sorgen, 7–8 Stunden ungestört schlafen zu können.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Alprazolam AL nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Alkohol

Alkohol und Benzodiazepine haben einen additiven Effekt. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol zusammen mit Alprazolam wird deshalb nicht empfohlen, da diese Kombination die sedative Wirkung von Alprazolam verstärken kann.

Psychotrope Arzneimittel

Besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf die Atmung wie Opiode (Analgetika, Antitussiva, Substitutionstherapie) geboten. Dies gilt insbesondere bei älteren Patienten.

Alprazolam sollte bei gleichzeitiger Anwendung anderer zentral dämpfender Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, da die zentral dämpfende Wirkung verstärkt werden kann. Benzodiazepine haben bei Anwendung zusammen mit anderen zentral dämpfenden oder psychotropen Arzneimitteln wie Antipsychotika (Neuroleptika), Anxiolytika/Sedativa, bestimmten Antidepressiva, Hypnotika, Narkoanalgetika (Opiode), Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden H<sub>1</sub>-Antihistaminika einen additiven Effekt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Narkoanalgetika kann es jedoch auch zu einer gesteigerten Euphorie kommen, was zu einer verstärkten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Clozapin

Clozapin erhöht das Risiko für einen Atem- und/oder Herzstillstand.

Muskelrelaxanzien

Die Möglichkeit einer Verstärkung des muskelrelaxierenden Effekts (Sturzgefahr) sollte bei Einnahme von Alprazolam während der Therapie mit einem Muskelrelaxans berück-

sichtigt werden, insbesondere zu Beginn der Alprazolam-Behandlung.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Substanzen, die das Leberenzym CYP3A4 hemmen und so die Plasmaspiegel von Alprazolam erhöhen, kann es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen.

Alprazolam sollte daher bei Patienten, die solche Arzneimittel anwenden, mit Vorsicht eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisreduktion von Alprazolam notwendig sein.

*Itraconazol*, ein wirksamer CYP3A4-Hemmer, vergrößert die AUC und verlängert die Eliminationshalbwertszeit für Alprazolam. In einer Studie, bei der gesunde Probanden 200 mg Itraconazol pro Tag und 0,8 mg Alprazolam erhielten, vergrößerte sich die AUC um das 2- bis 3-Fache und die Eliminationshalbwertszeit verlängerte sich auf etwa 40 Stunden. Darüber hinaus wurden Veränderungen der durch Alprazolam beeinflussten psychomotorischen Funktion beobachtet. Itraconazol kann die dämpfenden Wirkungen von Alprazolam auf das ZNS verstärken, und ein Absetzen von Itraconazol kann die therapeutische Wirksamkeit von Alprazolam abschwächen.

*Erythromycin* hemmt den Metabolismus von Alprazolam. Der Alprazolamspiegel im Plasma erhöht sich um etwa 50%. Eine Kombination kann eine Dosisanpassung erforderlich machen.

Die gleichzeitige Anwendung von wirksamen CYP3A4-Hemmern wie *Itraconazol*, *Ketoconazol*, *Posaconazol*, *Voriconazol*, *HIV-Protease-Hemmern* oder einigen Makroliden (*Clarithromycin*, *Telithromycin*) wird nicht empfohlen. Wird die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und einem wirksamen CYP3A4-Hemmer als notwendig erachtet, so sollte die Alprazolamdosierung auf die Hälfte oder ein Drittel reduziert werden.

*Nefazodon* hemmt die CYP3A4-vermittelte Oxidation von Alprazolam, was zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentration von Alprazolam und dem Risiko verstärkter Wirkungen auf das ZNS führt. Bei einer Kombination wird daher empfohlen, die Alprazolamdosierung auf die Hälfte zu verringern.

Eine Behandlung mit *Fluvoxamin* verlängert die Halbwertszeit von Alprazolam von 20 auf 34 Stunden und verdoppelt die Alprazolamkonzentration im Plasma. Im Rahmen einer Kombinationsbehandlung wird eine Halbierung der Alprazolamdosierung empfohlen.

*Fluoxetin* besitzt eine mäßig hemmende Wirkung auf den Alprazolammetabolismus, die zu erhöhten Plasmaspiegeln führt. Bei gleichzeitiger Anwendung werden daher die psychomotorischen Wirkungen von Alprazolam verstärkt. Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden.

Andere CYP3A4-Hemmer, die eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Alprazolam bewirken können, sind:

*Diltiazem* und *Fluconazol*. Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden.

*Cimetidin* verringert die Clearance von Alprazolam, was zu einer möglichen Verstärkung der Wirkung führen kann. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung bedarf noch der Klärung.

**CYP3A4-Induktoren**

Patienten, die gleichzeitig mit Alprazolam und *Theophyllin* behandelt werden, zeigen einen signifikant niedrigeren Alprazolamspiegel im Plasma als Patienten, die ausschließlich Alprazolam erhalten. Das wird möglicherweise durch einen induzierten Metabolismus ausgelöst. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung bedarf noch der Klärung.

*Carbamazepin* scheint den Alprazolammetabolismus zu fördern und so die Wirkung von Alprazolam abzuschwächen. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung bedarf noch der Klärung.

**Auswirkungen von Alprazolam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von 1 mg Alprazolam täglich wurde über einen Anstieg der *Digoxin*-Plasmaspiegel berichtet, insbesondere bei älteren Patienten. Daher sollen Patienten, die Alprazolam und Digoxin gleichzeitig anwenden, sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Digoxin-Überdosierung beobachtet werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Umfangreiche Daten, die in Kohortenstudien erhoben wurden, zeigen, dass eine Exposition im 1. Trimenon nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Fehlbildungen verbunden ist. In einigen frühen epidemiologischen Fallkontrollstudien wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten beobachtet. Anhand der Daten liegt das Risiko für diese Fehlbildung nach Anwendung von Benzodiazepinen während der Schwangerschaft durch die Mutter bei weniger als 2 von 1.000 Kindern gegenüber einer erwarteten Rate von etwa 1 von 1.000 Kindern in der Allgemeinbevölkerung.

Die Anwendung von Benzodiazepinen in hoher Dosierung im 2. und/oder 3. Trimenon führt zu einer Abnahme der Kindsbewegungen und einer Variabilität des Herzrhythmus des Feten.

Ist eine Behandlung im letzten Teil der Schwangerschaft medizinisch indiziert, kann es auch bei niedriger Dosierung zu Muskelhypotonie und dadurch bedingter Trinkschwäche (*Floppy-Infant*-Syndrom) und geringer Gewichtszunahme kommen. Diese Symptome sind reversibel, können aber entsprechend der Eliminationshalbwertszeit des Arzneimittels 1–3 Wochen anhalten. Unter hoher Dosierung können beim Neugeborenen Atemdepression oder Apnoe sowie Hypothermie auftreten. Außerdem kann es ein paar Tage nach der Geburt auch ohne *Floppy-Infant*-Syndrom beim Neugeborenen zu Absetzerscheinungen mit Übererregbarkeit, Agitiertheit und Tremor kommen. Das Erscheinungsbild der Absetzsymptome nach der Geburt ist abhängig von der Eliminationshalbwertszeit des Wirkstoffs.

Vor dem Hintergrund dieser Daten kann die Anwendung von Alprazolam während der Schwangerschaft unter strenger Einhaltung der therapeutischen Indikation und Dosierung in Erwägung gezogen werden.

Ist die Anwendung von Alprazolam am Ende der Schwangerschaft notwendig, sollten hohe Dosen vermieden werden und das Neugeborene auf Absetzsymptome und/oder *Floppy-Infant*-Syndrom überwacht werden. Demnach ist die Anwendung während der Geburt nur dann erlaubt, wenn eine kritische Indikation vorliegt.

**Stillzeit**

Alprazolam wird in nur niedriger Konzentration mit der 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**

Alprazolam hat starke Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Sedierung, Amnesie sowie eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und der Muskeltätigkeit kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollten vor dieser Gefahr gewarnt werden und angewiesen werden, während der Behandlung nicht am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen. Diese Wirkungen werden durch Alkohol verstärkt. Schlafmangel kann das Risiko für eine eingeschränkte Reaktionsfähigkeit erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Endokrine Erkrankungen**

Gelegentlich: Hyperprolaktinämie.

**Untersuchungen**

Gelegentlich: Gewichtsveränderung, erhöhter Augeninnendruck.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Sedierung, Schläfrigkeit (kommt anfänglich bei etwa 30% der Patienten vor, nimmt jedoch üblicherweise nach wenigen Tagen oder nach Dosisreduktion ab).

Häufig: Ataxie, Koordinationsstörungen, Gedächtnisstörungen, verwaschene Sprache, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit.

Gelegentlich: Amnesie, Dystonie, Tremor.

Nicht bekannt: Eingeschränkte Reaktionsfähigkeit, vegetative Symptome (z.B. gesteigerter Speichelfluss, verstopfte Nase und Tachykardie).

**Augenerkrankungen**

Häufig: Verschwommenes Sehen.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Obstipation, Diarrhö, Übelkeit.

Gelegentlich: Erbrechen.  
Selten: Mundtrockenheit (Xerostomie).  
Sehr selten: Dysphagie.

**Erkrankungen der Nieren und der Harnwege**

Gelegentlich: Inkontinenz, Harnverhaltung.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Hautreaktionen, Dermatitis.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Gelegentlich: Schwäche der Skelettmuskulatur (Sturzgefahr).

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Häufig: Verminderter Appetit.  
Nicht bekannt: Anorexie, Appetitsteigerung.

**Gefäßerkrankungen**

Nicht bekannt: Hypotonie.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Asthenie, Erregbarkeit.  
Nicht bekannt: Müdigkeit, periphere Ödeme.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen, Ikterus.  
Nicht bekannt: Hepatitis.

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Sexuelle Dysfunktion, Menstruationsstörungen.

**Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig: Verwirrung, Depression.  
Gelegentlich: Halluzinationen, Wutausbrüche, Aggressivität, Feindseligkeit, Angstzustände, Agitiertheit, Veränderungen der Libido, Schlafstörungen (z.B. Schlaflosigkeit), abnormes Denken, Nervosität, Stimulierung.

Depression

Während einer Benzodiazepin-Behandlung können bei anfälligen Personen vorher nicht erkannte Depressionen manifest werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Erregbarkeit, Aggression, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und andere Verhaltensstörungen können auftreten. Sie sind wahrscheinlicher bei Kindern und älteren Patienten.

Abhängigkeit

Die Anwendung dieses Wirkstoffes kann (selbst bei therapeutischer Dosierung) zu einer physischen Abhängigkeit führen. Das Absetzen der Behandlung kann daher zu Entzugssymptomen oder Reboundphänomenen führen. Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Amnesie

Selbst bei therapeutischer Dosierung kann eine anterograde Amnesie auftreten mit steigendem Risiko bei höheren Dosen. Eine Amnesie kann von unangemessenem Verhalten begleitet werden (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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Eine Überdosierung mit Benzodiazepinen zeigt sich gewöhnlich in unterschiedlichen Graden der zentralnervösen Dämpfung, die von Schläfrigkeit bis Koma reichen. Zu den Symptomen einer leichten Überdosierung zählen Schläfrigkeit, Verwirrung und Lethargie. Die Symptome einer schwerwiegenden Überdosierung sind Ataxie, Hypotonie, Atemdepression, selten Koma und sehr selten Tod.

Berichtet wurden auch Schwindel, Dysarthrie und Bewusstlosigkeit, aber auch paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, Aggressivität und Halluzinationen.

Agitiertheit und Halluzinationen treten häufiger unter Alprazolam auf als bei anderen Benzodiazepinen. Es kann zu einer Mydriasis und Miosis kommen.

Krampfanfälle, Arrhythmie und AV-Block wurden beobachtet, ebenfalls Tachykardie, Hypothermie, Übelkeit und Erbrechen.

Toxizität

Eine Dosis von 25–50 mg in Kombination mit Alkohol (2 Promille im Blut) führte bei Erwachsenen zu einer tödlichen Intoxikation. Nach der Gabe von 0,3 mg/kg an ein 8-jähriges Kind wurde eine mittelschwere bis schwerwiegende Intoxikation diagnostiziert. Eine 10 mg-Dosis von einem 13-jährigen Kind eingenommen führte zu einer mittelschweren Intoxikation. Eine schwerwiegende Intoxikation zeigte sich nach Aufnahme von 15 mg (in Kombination mit Alkohol) bei einem Erwachsenen, während 20–40 mg lediglich zu einer mittelschweren Intoxikation führten. Wie bei anderen Benzodiazepinen stellt eine Überdosierung keine Lebensbedrohung dar, es sei denn in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol). Bei der Behandlung einer Überdosierung mit einem Arzneimittel sollte berücksichtigt werden, dass möglicherweise mehrere Substanzen aufgenommen wurden. Die Behandlung soll entsprechend angepasst werden.

Behandlung

Nach Überdosierung oraler Benzodiazepine sollte, wenn der Patient bei Bewusstsein ist, der Magen durch forciertes Erbrechen (innerhalb einer Stunde) geleert werden. Beim bewusstlosen Patienten sollte unter Sicherung der Atemwege eine Magenspülung vorgenommen werden. Patienten mit leichten Intoxikationszeichen sollten unter ärztli-

cher Überwachung ausschlafen. Erscheint eine Magenspülung nicht sinnvoll, ist im Allgemeinen Aktivkohle indiziert, um die Resorption zu vermindern. Intensivmedizinisch ist vor allem die Herz-Kreislauffunktion zu überwachen.

In schweren Fällen kann eine Behandlung mit Benzodiazepin-Antagonisten (z.B. Flumazenil) erwogen werden, wobei aufgrund der längeren Wirkung der Benzodiazepine eine Dauerinfusion empfohlen wird z.B. für Erwachsene 0,3–1,0 mg/min. Flumazenil kann das Risiko von Krampfanfällen erhöhen. Eine forcierte Diurese mittels Hämodialyse bringt keinen Nutzen.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Alprazolam ist ein Benzodiazepin mit einem der Struktur hinzugefügten Triazolring. Alprazolam bindet an Benzodiazepin-Rezeptoren und führt daher zu einer Verstärkung des GABA-Systems. Das Arzneimittel zeigt einen raschen Wirkungseintritt bei den häufigen Angstsymptomen wie Agitiertheit, Unruhe- und Spannungszuständen. Alprazolam zeigt bei der Behandlung von Depressionen eine angstlösende Wirkung. Unter therapeutischer Dosierung tritt häufig Schläfrigkeit auf, die sich aber unter fortdauernder Behandlung wieder zurückbildet. Bei anxiolytischer Dosierung führt Alprazolam nicht oder nur geringfügig zu Muskelschwäche.

Alprazolam führt zu einer dosisabhängigen Reduktion des REM-Schlafs und einer Verlängerung der REM-Latenz.

Die Entwicklung einer Toleranz wurde für die sedative Wirkung, nicht jedoch für die anxiolytische Wirkung von Alprazolam beobachtet.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Bioverfügbarkeit von Alprazolam liegt bei etwa 90%. Eine zeitgleiche Nahrungsaufnahme verzögert die Resorption von Alprazolam, hat jedoch keinen Einfluss auf die resorbierte Menge. Die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration nach der Einnahme beträgt 1–2 Stunden und die Plasmakonzentration ist proportional zur eingenommenen Dosis. Die Bindung an Serumproteine beträgt für Alprazolam etwa 70%, während die Clearance etwa 1 ml/min/kg Körpergewicht und das Verteilungsvolumen etwa 1 l/kg beträgt.

Alprazolam führt nicht oder nur zu einer geringfügigen Enzyminduktion.

Alprazolam wird zu einem beträchtlichen Teil in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch Hydroxylierung zu  $\alpha$ -Hydroxyalprazolam und 4-Hydroxyalprazolam. Vor der Elimination werden diese Metaboliten im Urin glukuronidiert. Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Enzym CYP3A4 den Alprazolamstoffwechsel katalysiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Alprazolam beträgt etwa 12 Stunden. Die wichtigsten Metaboliten sind biologisch aktiv, und ihre Halbwertszeit ist mit derjenigen von Alprazolam vergleichbar. Sie liegen nur

in geringen Konzentrationen vor, weshalb sie praktisch kaum zu der pharmakologischen Wirkung beitragen. Bei älteren männlichen Patienten kann eine verlängerte Halbwertszeit vorliegen (etwa 19 Stunden). Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit erhöht.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nach Gabe von Alprazolam an Ratten über 24 Monate zeigte sich eine Tendenz zu einer dosisabhängigen Zunahme von Katarakten und Hornhautvaskularisation bei weiblichen beziehungsweise bei männlichen Tieren. In einer Studie zur chronischen Toxizität (12 Monate) mit oraler Gabe hoher Dosen wurden bei Hunden Krampfanfälle, teilweise mit tödlichem Ausgang, beobachtet. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

Es gab keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial bei Ratten und Mäusen.

Alprazolam verursachte nach Verabreichung hoher Dosen bei Ratten und Kaninchen einen Anstieg von Geburtsschäden und fetalen Todesfällen.

Die pränatale Belastung mit Benzodiazepinen, einschließlich Alprazolam bei Mäusen und Ratten wurde mit Veränderungen im Verhalten des Nachwuchses in Verbindung gebracht. Die mögliche Signifikanz dieser Veränderungen für die Anwendung bei Menschen ist unklar.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Docusat-Natrium, Natriumbenzoat, vorverkleisterte Stärke (Kartoffel), Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

*Zusätzlich für Alprazolam AL 0,5 mg Tabletten*

Erythrosin, Aluminiumsalz (E 127).

*Zusätzlich für Alprazolam AL 1 mg Tabletten*

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 10, 20 und 50 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
[info@aliud.de](mailto:info@aliud.de)

**8. Zulassungsnummern**

54481.01.00  
54481.02.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. Dezember 2002  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
2. Februar 2011

**10. Stand der Information**

Juni 2016

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion 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. Benzodiazepin-Verordnungen 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.

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 und Schlafstörungen 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, Gedächtnisstörungen, neuropsychiatrische Nebenwirkungen sowie Änderung der Halbwertszeiten anderer Arzneistoffe.

Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch 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 vergrößern.
5. Therapiedauer am Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin