

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alprazolam Grindeks 0,25 mg Tabletten
Alprazolam Grindeks 0,5 mg Tabletten
Alprazolam Grindeks 1 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 92,5 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,12 mg Natriumbenzoat (E 211).

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 92,2 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,12 mg Natriumbenzoat (E 211).

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 91,7 mg Lactose (als Monohydrat) und 0,12 mg Natriumbenzoat (E 211).

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Alprazolam Grindeks 0,25 mg Tabletten
Weiße bis cremefarbene, ovale Tablette (10 mm x 5 mm) mit Bruchkerbe auf der einen Seite und Prägung „0,25“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Alprazolam Grindeks 0,5 mg Tabletten
Hellrosa bis rosafarbene, ovale Tablette (10 mm x 5 mm) mit Bruchkerbe auf der einen und Prägung „0,5“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Alprazolam Grindeks 1 mg Tabletten

Hellblaue bis blaue, ovale Tablette (10 mm x 5 mm) mit Bruchkerbe auf der einen Seite und Prägung „1“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alprazolam Grindeks wird zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen angewendet.

Alprazolam Grindeks ist nur indiziert, wenn die Störung schwerwiegend oder beeinträchtigend ist oder für den Betroffenen eine extreme Belastung darstellt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Anwendung sollten sich nach dem individuellen Ansprechen, der Indikation und der Schwere der Erkrankung richten.

Initiale Behandlung

Zu Beginn der Behandlung beträgt die Dosis dreimal täglich 0,25 bis 0,5 mg Alprazolam.

Erhaltungstherapie

Bei Bedarf kann die Tagesgesamtdosis schrittweise auf maximal 3 mg bis 4 mg Alprazolam, als Einzeldosen über den Tag verteilt, erhöht werden.

Behandlungsdauer

Alprazolam Grindeks sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis, über den kürzest möglichen Zeitraum und für maximal 2 bis 4 Wochen, einschließlich der Ausschleichphase, angewendet werden. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung sollte häufig 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).

Beendigung der Behandlung

Das Absetzen von Alprazolam sollte schrittweise erfolgen und 0,5 mg alle 3 Tage nicht überschreiten, um Entzugssymptome zu vermeiden. Bei einigen Patienten muss die Dosis eventuell noch langsamer reduziert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere und empfindliche Patienten oder geschwächte Patienten

Ältere und empfindliche oder geschwächte Patienten sollten reduzierte Dosen erhalten. Die empfohlene Dosis beträgt zwei- bis dreimal täglich 0,25 mg und kann bei Bedarf schrittweise gesteigert werden, wenn sie vertragen wird.

Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nieren- und leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten und die Dosis sollte falls erforderlich reduziert werden. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist Alprazolam kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Respiratorische Insuffizienz

Auch bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz wird aufgrund des Risikos einer Atemdepression eine geringere Dosis empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Alprazolam Grindeks ist zum Einnehmen bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Myasthenia gravis,
- schwere respiratorische Insuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hinweis

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung beeinflusst 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 Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Alprazolam 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 angewendet werden und die Behandlungsdauer 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 Betreuungspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Abhängigkeit/Missbrauch

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung einer psychischen und körperlichen Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und Dauer der Behandlung. Insbesondere bei Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittel-/Drogenmissbrauch in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht. Dies gilt bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich und unabhängig davon, ob ein Risikofaktor vorliegt.

Das Risiko einer Abhängigkeit wird durch gleichzeitige Anwendung verschiedener Benzodiazepine verstärkt, unabhängig davon, ob diese Benzodiazepine eine angstlösende oder hypnotische Wirkung haben.

Arzneimittelmisbrauch ist ein bekanntes Risiko bei Alprazolam und anderen Benzodiazepinen. Patienten, die Alprazolam erhalten, sollten entsprechend überwacht werden. Eine Entwendung von Alprazolam ist möglich. Es gab Berichte über Todesfälle durch Überdosierung bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln wie Opioiden, anderen Benzodiazepinen und Alkohol. Diese Risiken sollten bei der Verordnung oder Ausgabe berücksichtigt 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, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Rebound-Phänomene

Auch beim plötzlichen Beenden einer Kurzzeit-Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen geführt haben, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände oder Schlafstörungen und Unruhe möglich. Absetzerscheinungen können sich auch in bedrohlichen physischen und psychischen Reaktionen wie Krampfanfällen und symptomatischen Psychosen (z. B. Entzugsdelir) äußern.

Da das Risiko von Entzugssymptomen oder Rebound-Phänomenen nach plötzlichem Beenden der Behandlung 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 und 2-4 Wochen nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2). Eine darüber hinausgehende Verlängerung der Behandlungszeit darf nicht ohne eine Neubewertung der Situation vorgenommen werden.

Es kann sinnvoll sein, den Patienten zu Beginn der Behandlung 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 umgestiegen werden darf, da es dann zu Entzugssymptomen kommen kann.

Amnesie

Benzodiazepine können, zumeist mehrere Stunden nach der Einnahme, anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass nach Arzneimittelaufnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht mehr erinnern kann.

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

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

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

Toleranzentwicklung

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

Depressionen und Suizidgedanken

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen verordnet werden, da sie das Risiko eines Suizids herbeiführen oder erhöhen können. Alprazolam sollte mit Vorsicht angewendet und die Verordnungsmenge bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer depressiven Störung oder suizidalen Neigungen begrenzt werden. In Zusammenhang mit der Einnahme von Alprazolam sind manische und hypomanische Episoden bei Patienten mit Depressionen berichtet worden.

Psychosen

Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Ältere und geschwächte Patienten

Benzodiazepine und verwandte Substanzen 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. Zur Vermeidung einer Ataxie und einer zu starken Sedierung wird empfohlen, insbesondere bei älteren und geschwächten Patienten, das allgemeine Prinzip der Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis zu befolgen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Nieren- oder leichten oder mäßigen Leberfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da hierdurch das Risiko einer Enzephalopathie erhöht wird.

Respiratorische Insuffizienz

Auch bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz wird aufgrund des Risikos einer Atemdepression eine geringere Dosis empfohlen.

Alkohol- und Arzneimittel-/Drogenmissbrauch in der Anamnese

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

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

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

Natriumbenzoat (E 211)

Dieses Arzneimittel enthält 0,12 mg Natriumbenzoat (E 211) pro Tablette.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Benzodiazepinen und Alkohol verstärkt sich die Wirkung. Daher wird die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol nicht empfohlen. Die Kombination mit Alkohol erhöht die sedierende Wirkung von Alprazolam.

Psychotrope Arzneimittel

Bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln sollte Alprazolam mit Vorsicht angewendet werden. Eine Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung kann auftreten, und Benzodiazepine haben eine additive Wirkung, wenn sie zusammen mit anderen zentral dämpfenden oder psychotropen Arzneimitteln, wie Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Narkoanalgetika (z. B. Opioide), Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika, angewendet werden.

Die Anwendung von Alprazolam in Kombination mit Narkoanalgetika kann jedoch zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu stärkerer psychischer Abhängigkeitsentwicklung führen.

Clozapin

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

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Alprazolam mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Vorsicht ist bei Arzneimitteln geboten, die eine Atemdepression auslösen, wie z. B. Opioide (Analgetika, Antitussiva, Substitutionstherapien). Dies gilt vor allem bei älteren Personen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

CYP3A4-Inhibitoren

Wird Alprazolam zusammen mit Arzneimitteln angewendet, die das Leberenzym CYP3A4 hemmen, kann es zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen kommen, was zum Anstieg der Plasmaspiegel von Alprazolam führt.

Alprazolam sollte daher bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden und bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel muss möglicherweise die Dosis reduziert werden.

Itraconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, erhöht die AUC und verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Alprazolam. In einer Studie, bei der gesunde Probanden 200 mg/Tag Itraconazol und 0,8 mg Alprazolam erhielten, war die AUC auf das Doppelte bis Dreifache und die Eliminationshalbwertszeit auf etwa 40 Stunden erhöht. Es wurden außerdem Änderungen der psychomotorischen Funktionen beobachtet, die durch Alprazolam beeinträchtigt wurden. Itraconazol kann die ZNS-dämpfende Wirkung von Alprazolam steigern und das Absetzen von Itraconazol kann die therapeutische Wirksamkeit von Alprazolam abschwächen.

Die gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4-Hemmern, wie Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol und HIV-Proteasehemmern, wird nicht empfohlen. Wenn jedoch die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und einem starken CYP3A4-Inhibitor als notwendig erachtet wird, sollte die Dosis von Alprazolam auf die Hälfte bis auf ein Drittel reduziert werden.

Eine Behandlung mit Fluvoxamin verlängert die Halbwertszeit von Alprazolam von 20 Stunden auf 34 Stunden und verdoppelt die Plasmakonzentration von Alprazolam. Bei gleichzeitiger Anwendung wird die Hälfte der Dosis von Alprazolam empfohlen.

Fluoxetin hat eine mäßig hemmende Wirkung auf den Metabolismus von Alprazolam, daraus ergeben sich erhöhte Plasmakonzentrationen. Bei gleichzeitiger Anwendung werden daher die psychomotorischen Wirkungen von Alprazolam verstärkt. Möglicherweise muss die Dosis angepasst werden.

Erythromycin hemmt den Metabolismus von Alprazolam. Die Plasmakonzentration von Alprazolam steigt um etwa 50 %. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Weitere CYP3A4-Inhibitoren, die voraussichtlich die Plasmakonzentration von Alprazolam erhöhen, sind Clarithromycin, Telithromycin, Diltiazem und Fluconazol. Eine Reduzierung der Dosis kann erforderlich sein.

Cimetidin reduziert die Clearance von Alprazolam, wodurch möglicherweise die Wirkung gesteigert wird. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist bisher nicht erwiesen.

CYP3A4-Induktoren

Da Alprazolam von CYP3A4 metabolisiert wird, können Induktoren dieses Enzyms die Metabolisierung von Alprazolam verstärken.

Wechselwirkungen zwischen HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und Alprazolam sind komplex und zeitabhängig. Kurz dauernde Behandlungen mit niedrigen Dosen Ritonavir führten zu einer starken Verringerung der Clearance von Alprazolam, verlängerten seine Eliminationshalbwertszeit und verstärkten die klinischen Wirkungen. Nach längerer Ritonavir-Exposition hob die CYP3A-Induktion jedoch diese Hemmung auf. Diese Wechselwirkung erfordert eine Dosisanpassung oder das Absetzen von Alprazolam.

Bei Patienten unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Alprazolam und Theophyllin ist die Plasmakonzentration von Alprazolam signifikant geringer als bei Patienten, die nur mit Alprazolam behandelt werden, möglicherweise aufgrund einer Induktion des Metabolismus. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist bisher nicht erwiesen.

Carbamazepin scheint den Metabolismus von Alprazolam zu induzieren; dies führt zu einer reduzierten Wirkung. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist bisher nicht erwiesen. Vergleichbare Wirkungen sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin oder Johanniskraut zu erwarten.

Wirkung von Alprazolam auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Erhöhte Digoxin-Plasmaspiegel wurden bei gleichzeitiger Anwendung mit 1 mg Alprazolam täglich berichtet, insbesondere bei älteren Patienten (> 65 Jahre). Daher sollten Patienten, die Alprazolam und Digoxin gleichzeitig einnehmen, engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Digoxin-Vergiftung überwacht werden.

Wenn Alprazolam während einer Behandlung mit einem Muskelrelaxans angewendet wird, sollte der Patient auf eine Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung (Sturzrisiko), vor allem zu Beginn der Behandlung, hingewiesen werden.

Die Plasmakonzentrationen von Imipramin und seinem Metaboliten Desmethylimipramin können aufgrund einer Hemmung des Metabolismus um 30 % steigen, wenn es zusammen mit Alprazolam angewendet wird.

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Alprazolam

Die folgenden Kombinationen sind zu vermeiden:

Dextropropoxyphen kann die Metabolisierung von Alprazolam hemmen/seine Clearance reduzieren; dies führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen und dadurch zu einer verstärkten Wirkung von Alprazolam. Eine gleichzeitige Anwendung mit Dextropropoxyphen ist zu vermeiden.

Nefazodon hemmt die durch CYP3A4 katalysierte Oxidation von Alprazolam; dies führt zu einer Verdoppelung der Plasmakonzentrationen von Alprazolam und zum Risiko verstärkter Wirkungen auf das ZNS. Bei gleichzeitiger Anwendung wird daher empfohlen, die Dosis von Alprazolam auf die Hälfte zu reduzieren.

Wechselwirkungen, die zu berücksichtigen sind und bei denen eine Dosisanpassung erforderlich sein kann:

Kontrazeptiva: Empfängnisverhütende Arzneimittel können die Metabolisierung von Benzodiazepinen, einschließlich der Oxidation von Alprazolam, hemmen; dies kann zu höheren Plasmakonzentrationen und einer Verstärkung der Wirkung von Alprazolam führen.

Omeprazol: kann die Metabolisierung von Alprazolam hemmen; dies führt zu höheren Plasmakonzentrationen und einer Steigerung der Wirkung von Alprazolam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Einschätzung des Fehlbildungsrisikos und der Auswirkungen auf die frühkindliche Entwicklung und das Verhalten ist beim Menschen aufgrund der bisherigen geringen Fallzahlen sowie der unzureichenden Dokumentation nicht möglich.

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 Fehlbildungen einhergeht. Jedoch ergaben einige epidemiologische Fall-Kontroll-Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko von Gaumenspalten.

Die Daten deuten darauf hin, dass nach einer Behandlung der Mutter mit Benzodiazepinen das Risiko einer Gaumenspalte für das Kind weniger als 2 von 1 000 ist, wobei die natürliche Rate solcher Defekte in der Allgemeinbevölkerung bei rund 1 von 1 000 liegt.

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.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung bei pränatal exponierten Kindern nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

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, herabgesetzter Muskeltonus und schwacher Saugreflex, der zu einer geringeren Gewichtszunahme führt, zu erwarten (Floppy-infant-Syndrom). Diese Auswirkungen sind reversibel und können entsprechend der Eliminationshalbwertszeit 1 bis 3 Wochen anhalten.

Unter hohen Dosen können respiratorische Insuffizienz oder Atemstillstand und Hypothermie beim Neugeborenen auftreten. Darüber hinaus können in den ersten Tagen nach der Geburt Entzugssymptome wie Übererregbarkeit, Unruhe und Tremor auftreten, auch wenn kein Floppy-infant-Syndrom zu beobachten ist. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt hängt von der Eliminationshalbwertszeit des Wirkstoffs ab.

Alprazolam sollte während der Schwangerschaft nichtangewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Alprazolam. Wenn Alprazolam während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Anwendung von Alprazolam schwanger wird, sollte sie auf die möglichen Gefahren für den Fetus hingewiesen werden. Wenn eine Behandlung mit Alprazolam Grindeks im Spätstadium der Schwangerschaft oder während der Wehen erforderlich ist, sind hohe Dosen zu vermeiden und Entzugssymptome und/oder das Floppy-infant-Syndrom beim Neugeborenen zu überwachen.

Stillzeit

Alprazolam wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden und akkumuliert dort. Daher sollte Alprazolam Grindeks in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosen von Alprazolam Grindeks in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

Neugeborene metabolisieren Benzodiazepine wesentlich langsamer als Erwachsene.

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. Dies gilt in besonderem Maße zu Beginn der Behandlung, nach Dosiserhöhung, nach unzureichender Schlafdauer und in Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis können insbesondere zu Beginn der Behandlung folgende Nebenwirkungen auftreten: emotionale Abstumpfung, Bewegungs- und Gangunsicherheit (Sturzgefahr, insbesondere bei älteren Patienten), Sehstörungen, Nachwirkungen am folgenden Tag (Benommenheit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit usw.), Störungen des vegetativen Nervensystems (Blasenfunktionsstörungen).

In der Regel verringern sich diese Symptome bei wiederholter Anwendung.

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

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, < 1/1 000 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					
					Hyperprolaktinämie*
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>					
	verminderter Appetit				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					
Depression	Verwirrtheit, Desorientiertheit, verminderte Libido, Angst, Schlaflosigkeit, Nervosität, gesteigerte Libido*	Manie* (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen*, Wut*, Agitiertheit*, Arzneimittelabhängigkeit			Hypomanie*, Aggressivität*, Feindseligkeit*, Denkstörungen*, psychomotorische Unruhe*, Arzneimittelmissbrauch*

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>					
Sedierung, Benommenheit, Ataxie, Gedächtnisstörungen, Dysarthrie, Schwindel, Kopfschmerzen	Koordinationsstörun- gen, Gleichgewichtsstöru- ngen, Aufmerksamkeitsstö- rungen, Hypersomnie, Lethargie, Tremor	Amnesie			Störungen des vegetativen Nervensystems*, Dystonie*
<i>Augenerkrankungen</i>					
	verschwommenes Sehen				
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Obstipation, Mundtrockenheit	Übelkeit	Erbrechen			gastrointestinale Störungen*
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>					
					Hepatitis*, Störungen der Leberfunktion*, Gelbsucht*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>					
	Dermatitis*				Angioödem*, Photosensibilitätsrea- ktion*
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>					
		Muskelschwäche			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					
		Harninkontinenz*			Harnretention*
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>					
	sexuelle Dysfunktion*	Menstruationsstörun- gen*			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>					
Ermüdung, Reizbarkeit		Arzneimittelentzugs syndrom*			peripheres Ödem*
<i>Untersuchungen</i>					
	Gewichtsänderung				erhöhter intraokularer Druck*

* beobachtet nach der Markteinführung

Abhängigkeit und Entzugssymptome

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/oder Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Mögliche Entzugssymptome reichen von leichter Dysphorie und Insomnie bis zu einem schwerwiegenden Syndrom, das Bauch- und Muskelkrämpfe, Erbrechen, Schwitzen, Tremor und Krampfanfälle einschließen kann.

Es wurde über Missbrauch von Benzodiazepinen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien (Gedächtnislücken für den Zeitraum nach der Einnahme) verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

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

Depression

Eine vorbestehende Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung von Alprazolam ist im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, sofern es nicht mit anderen zentral dämpfenden Substanzen, wie Opioiden, anderen Benzodiazepinen und Alkohol, kombiniert wird.

Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte immer in Betracht gezogen werden, dass möglicherweise verschiedene Substanzen eingenommen wurden (Mehrfachintoxikation). Eine Überdosierung von Benzodiazepinen ist gewöhnlich durch verschiedene Grade der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Benommenheit bis Koma reichen. In leichten Fällen treten Symptome wie Benommenheit, undeutliche Sprache, geistige Verwirrtheit und Lethargie auf, in schwerer verlaufenden Fällen Ataxie, niedriger Muskeltonus, niedriger Blutdruck, Atemdepression, selten Koma und in sehr seltenen Fällen auch Tod.

Toxizität

Die Blutspiegel von Alprazolam, die bei tödlichen Intoxikationen beim Menschen berichtet wurden, sind extrem unterschiedlich. Toxische Plasmakonzentrationen von Alprazolam reichen von 0,1 bis 0,4 µg/ml, während in einigen Berichten nach dem Tod Blutkonzentrationen von Alprazolam von 2,1 bis 2,3 µg/ml angegeben wurden.

Behandlung

Essenziell bei einer akuten Überdosierung von Alprazolam sind unterstützende Maßnahmen, wie Sicherung der Atemwege und Überwachung der Atmung und der kardiovaskulären Funktionen. Ein venöser Zugang für Flüssigkeiten sollte gelegt werden.

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen, die noch bei Bewusstsein sind, sollten unter medizinischer Überwachung ausschlafen. Wenn der Patient bei Bewusstsein ist, kann innerhalb einer Stunde nach Einnahme des Arzneimittels Aktivkohle zur Reduzierung der Resorption gegeben werden, aber aufgrund des Aspirationsrisikos ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu berücksichtigen.

Eine forcierte Dialyse oder Hämodialyse bringt keinen Nutzen.

In schweren Fällen kann Flumazenil (ein spezifischer Benzodiazepin-Antagonist) im Zusammenhang mit einer Überdosierung ergänzend zur Stützung der Atemfunktion angewendet werden. Flumazenil kann das Risiko für Krampfanfälle erhöhen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA12

Alprazolam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Triazolobenzodiazepine und bindet mit hoher Affinität an spezifische Benzodiazepin-Rezeptoren im ZNS. Alprazolam verstärkt die hemmende Wirkung der GABA-ergen Übertragung auf unterschiedliche Neuronenverbände. Hieraus resultieren die spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie die sedierenden und hypnotischen Wirkungen. Darüber hinaus zeigt Alprazolam muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 70 bis 80 %.

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

Biotransformation

Neben unmetabolisiertem Alprazolam (ca. 20 %) werden als Hauptmetaboliten alpha-Hydroxyalprazolam (ca. 17 %) und 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 Metaboliten tragen aufgrund niedriger Konzentration wahrscheinlich kaum zur therapeutischen Wirkung bei.

Alprazolam passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch sezerniert.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit nach einmaliger Anwendung liegt zwischen 12 und 15 Stunden. Die Halbwertszeit der beiden Hauptmetaboliten liegt im gleichen Bereich wie die von Alprazolam. Etwa 20 % der Dosis werden unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren männlichen Patienten kann die Eliminationshalbwertszeit erhöht sein.

Nierenfunktionsstörungen

Da die Niere das Haupt-Ausscheidungsorgan darstellt, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu erwarten.

Leberfunktionsstörungen

Bei eingeschränkter Leberfunktion sind eine verzögerte Metabolisierung des Wirkstoffs und eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu erwarten.

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

Untersuchungen zur Mutagenität von Alprazolam verliefen negativ. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Alprazolam.

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

Tierexperimentelle Studien mit Alprazolam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Docusat-Natrium
Natriumbenzoat (E 211)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Eisen(III)-oxid (E 172) (*nur Alprazolam Grindeks 0,5 mg Tabletten*)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (*nur Alprazolam Grindeks 1 mg Tabletten*)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Alprazolam Grindeks 0,25 mg Tabletten: 18 Monate
Alprazolam Grindeks 0,5 mg Tabletten: 2 Jahre
Alprazolam Grindeks 1 mg Tabletten: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Alu-Blisterpackungen mit 10, 20, 30, 50, 60 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Akciju sabiedrība "Grindeks"
Krustpils iela 53
1057 RIGA
Lettland
Tel.: +371 67083205
E-Mail: grindeks@grindeks.com

Mitvertrieb:

Grindeks Kalceks Deutschland GmbH
Thaerstraße 4a
47533 Kleve
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7007378.00.00
7007379.00.00
7007380.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/

Datum der Erteilung der Zulassungen: 03. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig