ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xanor® 0,5 mg – Tabletten
Xanor® 1 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xanor 0,5 mg – Tabletten
Jede Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam.

Xanor 1 mg – Tabletten
Jede Tablette enthält 1 mg Alprazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 96 mg Lactose, 0,11 mg Natriumbenzoat (E 211) und 0,05 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Xanor 0,5 mg – Tabletten
Rosa, ovale Tabletten mit Bruchrille und der Markierung „Upjohn 55“ auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Xanor 1 mg – Tabletten
Lila, ovale Tabletten mit Bruchrille und der Markierung „Upjohn 90“ auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xanor – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von
- akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen
- Panikstörungen mit oder ohne phobischem Vermeidungsverhalten (siehe Abschnitt 4.4)

Alprazolam ist nur indiziert, wenn die Störungen schwer oder behindernd sind bzw. beim Patienten zu extremen Beschwerden führen.

Wie bei allen Benzodiazepinen sollte sich der Arzt bewusst sein, dass eine längerfristige Anwendung zur Abhängigkeit der Patienten führen kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die optimale Dosis ist anhand der Schwere der Symptome und der Wirkung beim einzelnen Patienten einzustellen. Die zur Kontrolle der Symptome notwendige Dosierung hat immer so niedrig wie

möglich zu liegen. Eine Erhöhung der Dosis hat nur mit Vorsicht zu erfolgen. In diesem Fall wird zuerst die Dosierung am Abend erhöht, bevor die Dosierung am Tag erhöht wird.

Im Allgemeinen ist die erforderliche Dosis bei Patienten, die vorher noch nie mit psychotropen Arzneimitteln behandelt wurden bzw. bei Patienten mit chronischem Alkoholismus in der Anamnese niedriger.

Die Verwendung der niedrigsten noch wirksamen Dosierung ist insbesondere bei älteren und/oder geschwächten Patienten unerlässlich, um Ataxien oder zu starke Sedierung zu vermeiden.

Erwachsene (über 18 Jahre)
Angstzustände:
Initialdosis: 0,75 mg bis 1,5 mg täglich in 2 – 3 Teilgaben.
Erhaltungsdosis: 0,5 mg bis 4 mg täglich in 2 – 3 Teilgaben.

Panikstörungen:
Initialdosis: 0,5 mg bis 1 mg vor dem Schlafengehen.
Erhaltungsdosis: 5 mg bis 6 mg täglich in 3 – 4 Teilgaben.
Eine Erhöhung der Dosis in Teilschritten von maximal 1 mg Alprazolam alle 3 bis 4 Tage ist nur bei schweren, invalidisierenden Panikstörungen, die das Vollbild der Diagnose erfüllen, und bei guter Verträglichkeit angezeigt.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)
Initialdosis: Maximal 0,75 mg täglich in 3 Teilgaben.
Erhaltungsdosis: Eine Anhebung der Dosierung hat, sofern notwendig, immer schrittweise zu erfolgen.
Generell ist bei älteren Patienten die Clearance des Arzneimittels verlangsamt und es besteht wie bei anderen Benzodiazepinen eine erhöhte Sensitivität gegenüber dem Arzneimittel.

Patienten in einem krankheitsbedingten Schwächezustand oder mit einer eingeschränkten Leber- und/oder Nierenfunktion
Bei Patienten in einem krankheitsbedingten Schwächezustand oder Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion ist ebenfalls eine vorsichtige initiale Dosierung erforderlich. Je nach Grad des Schwächezustandes oder der Funktionsstörung wird ebenfalls eine ähnlich geringe maximale Tagesdosis von 0,75 mg bis 1,5 mg empfohlen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bei Patienten unter 18 Jahren liegen keine Erkenntnisse vor. Eine Anwendung soll daher nicht erfolgen.

Art der Anwendung
Xanor – Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sind unabhängig von den Mahlzeiten mit ausreichend nicht alkoholischer Flüssigkeit einzunehmen.

Dauer der Behandlung
Das Risiko für eine Abhängigkeit kann mit der Dosishöhe und Behandlungsdauer zunehmen. Daher muss die wirksame Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist regelmäßig zu kontrollieren und die Notwendigkeit einer fortdauernden Behandlung zu prüfen, vor allem, wenn der Patient symptomfrei ist. Die Behandlungsdauer geht im Allgemeinen nicht über 8 bis 12 Wochen hinaus, einschließlich der schrittweisen Reduzierung der Dosis.
In einzelnen Fällen kann eine Verlängerung der Behandlung über den maximalen Behandlungszeitraum hinaus erforderlich sein. In diesem Fall ist zunächst der Zustand des Patienten neu zu bewerten und eine fachärztliche Begutachtung erforderlich.

Die Patienten sind vor Behandlungsbeginn darauf hinzuweisen, dass die Behandlung mit diesem Arzneimittel von begrenzter Dauer ist, beim Entzug die Dosis verringert werden kann und Rebound-Effekte auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).

Beendigung der Behandlung
Die Behandlung hat stufenweise auszulaufen. Dies ist besonders nach längerer Behandlung wichtig, da in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit von Entzugserscheinungen höher ist. Gewöhnlich empfiehlt sich hierfür eine Dosisreduktion um höchstens 0,5 mg Alprazolam in Abständen von drei Tagen. Bei einigen Patienten ist sogar ein noch langsameres Vorgehen notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Depressionen mit psychotischen Zügen, manisch depressive Patienten (bipolarer Typ), endogene Depressionen
- Obstruktive Lungenerkrankungen, schwere Ateminsuffizienz, Schlafapnoe
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akute Intoxikation durch Alkohol oder andere ZNS-aktive Substanzen
- Akutes Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Toleranz
Nach wiederholter Anwendung kann ein gewisser Verlust in der hypnotischen Wirkung von Benzodiazepinen auftreten.

Abhängigkeit
Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch in therapeutischen Dosen) kann zu einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Bei Unterbrechung der Therapie können Entzugserscheinungen auftreten. Eine psychische Abhängigkeit ist möglich. Ein Benzodiazepin-Abusus wurde beschrieben.

Zu den gering ausgeprägten Entzugserscheinungen gehören Rebound-Angstzustände (vorübergehende Zunahme von Angstzuständen), Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Spannung, Unruhe, Verwirrung und Reizbarkeit.

In schweren Fällen kann ein ausgeprägtes Entzugssyndrom mit Wahrnehmungssensitivität, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Prickeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegen Licht, Geräusche und körperlichen Kontakt, Halluzinationen oder epileptischen Anfällen auftreten.

Das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Behandlungsdauer. Größer ist das Risiko außerdem bei Patienten, die in der Vergangenheit alkohol- oder drogenabhängig waren bzw. bei Patienten mit ausgeprägten Persönlichkeitsstörungen.
Arzneimittelmissbrauch ist ein bekanntes Risiko von Alprazolam und anderen Benzodiazepinen und Patienten unter einer Behandlung mit Alprazolam sind dementsprechend zu überwachen. Alprazolam wird möglicherweise für missbräuchliche Anwendung abgezweigt. Es gibt Berichte über Todesfälle aufgrund von Überdosierung mit Alprazolam bei missbräuchlicher Anwendung zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen wie Opioiden, anderen Benzodiazepinen und Alkohol. Diese Risiken sind bei der Verschreibung bzw. der Abgabe von Alprazolam zu berücksichtigen. Um sie zu reduzieren, ist die kleinste zweckmäßige Menge anzuwenden und sind die Patienten hinsichtlich einer ordentlichen Aufbewahrung und Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel zu beraten (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 4.9).

Rebound-Syndrom
Nach Beendigung der Behandlung kann eine vorübergehende Zunahme von Angstzuständen auftreten, die von Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und Unruhe begleitet sein können (siehe Abschnitt 4.2).

Amnesie
Benzodiazepine können zu anterograder Amnesie führen. Dieser Zustand tritt meistens mehrere Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auf. Um das Risiko zu vermindern, sollten Patienten darauf achten, dass sie nach Einnahme des Arzneimittels 7 - 8 Stunden ununterbrochen schlafen können.

Psychiatrische und ‚paradoxe' Reaktionen
Unter Einnahme von Benzodiazepinen können Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere nachteilige Wirkungen auf das Verhalten auftreten. Diese sind vor allem bei älteren Patienten zu beobachten. Sollten solche Symptome auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen.
Äußerste Vorsicht ist daher bei der Verschreibung von Benzodiazepinen an Patienten mit Persönlichkeitsstörungen geboten.

Patienten mit Lungeninsuffizienz
Bei Patienten mit chronischer Lungeninsuffizienz sollte die Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen. Aufgrund des Risikos einer Atemdepression wird empfohlen, eine niedrigere Dosis zu wählen.

Patienten mit eingeschränkter Leber-/Nierenfunktion
Vorsicht ist auch bei Patienten mit chronischen Nieren- oder Lebererkrankungen geboten. Bei diesen Patienten sollte die Dosis reduziert werden. Benzodiazepine dürfen nicht zur Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz angewendet werden, da sie Enzephalopathien beschleunigen können.

Ältere Patienten
Benzodiazepine und verwandte Substanzen sollten bei älteren Patienten wegen des Risikos für Sedierung und/oder Muskelschwäche mit Vorsicht angewendet werden, da das Auftreten von Stürzen mit oft schwerwiegenden Folgen für diese Patienten dadurch begünstigt werden könnte.

Patienten mit Psychosen
Alprazolam wird nicht als primäre Behandlungsmethode bei psychotischen Patienten empfohlen.

Patienten mit Depressionen
Alprazolam soll nicht als Monotherapeutikum bei Depressionen oder zur Behandlung von Angstzuständen im Rahmen eines depressiven Syndroms angewendet werden, da die Gefahr eines Suizids besteht. Bei depressiven Patienten wurden zudem Fälle von Hypomanie und Manie im Zusammenhang mit der Anwendung von Alprazolam berichtet. Es empfiehlt sich neben den üblichen Vorsichtsmaßnahmen die Verordnung der jeweils kleinsten Packungsgröße.

Patienten mit Panikstörungen
Im Zusammenhang mit Panikstörungen treten häufig Depressionen auf. **Alprazolam soll aufgrund der erhöhten Suizidgefahr nicht bei depressiven Patienten angewendet werden, die an einer Panikstörung leiden (siehe Abschnitt 4.1)**.

Opioide
Die gleichzeitige Anwendung von Alprazolam und Opioiden kann zu tiefer Sedierung, Atemdepression, Koma und zum Tod führen. Daher ist eine gleichzeitige Verordnung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen, wie z. B. Xanor, nur solchen Patienten vorbehalten, bei denen keine alternativen Behandlungsoptionen anwendbar sind. Wenn entschieden wird, Xanor zusammen mit Opioiden zu verordnen, müssen Dosierungen und Dauer

der Anwendung auf das notwendige Minimum beschränkt werden (siehe auch generelle Empfehlungen in Abschnitt 4.2).
Die Patienten müssen hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung genau beobachtet werden. Es wird diesbezüglich dringend empfohlen, die Patienten und gegebenenfalls ihre Betreuer zu informieren, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5)

Alkohol-/Drogenabhängigkeit
Bei Patienten mit früherer Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit sollten Benzodiazepine nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Sedierung
Alprazolam kann sedierend wirken. Dieser Effekt wird durch Alkohol verstärkt (siehe Abschnitt 4.7).

Xanor – Tabletten enthalten Lactose
Jede Tablette (Xanor 0,5 mg und Xanor 1 mg) enthält 96 mg Lactose.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Xanor – Tabletten enthalten Natriumbenzoat (E 211)
Dieses Arzneimittel enthält 0,11 mg Natriumbenzoat (E 211) pro Tablette.

Xanor – Tabletten enthalten Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit ZNS-wirksamen Arzneimitteln und Alkohol
Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam mit Neuroleptika, Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, narkotisierenden Analgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika kann sich die zentraldämpfende Wirkung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Ebenfalls aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Aufnahme von Alkohol und Xanor unbedingt zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 4.7).

Bei gleichzeitiger Gabe von Clozapin ist das Risiko von Atem- bzw. Herzstillstand erhöht.

Kombination mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen, wie z. B. Xanor, erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression und Koma, und kann zum Tod führen, da es zu einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung kommen kann. Dosierung und Dauer der Anwendung müssen auf das notwendige Minimum beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Falle von narkotisierenden Analgetika kann es auch zu einer Verstärkung von Euphorie kommen, die zu einer verstärkten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam und Arzneimitteln, die dessen Metabolismus beeinflussen, können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten. Verbindungen, die bestimmte Leberenzyme hemmen (insbesondere Cytochrom P450 3A4), können die Konzentration von Alprazolam erhöhen und seine Wirkung verstärken. Daten aus klinischen und in-vitro Studien mit Alprazolam sowie Daten aus klinischen Studien mit Arzneimitteln, die einem ähnlichen Metabolismus unterliegen wie Alprazolam, deuten auf ein unterschiedliches Ausmaß der Wechselwirkungen sowie mögliche Wechselwirkungen von Alprazolam mit einer Reihe von Arzneimitteln hin. Basierend auf

dem Ausmaß der Wechselwirkung und den verfügbaren Daten ergeben sich die folgenden Empfehlungen:

- Bei gleichzeitiger Anwendung von Alprazolam wurde eine Erhöhung der Steady-State-Plasmakonzentrationen von Imipramin und Desipramin berichtet.
- Eine gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol, Itraconazol und anderen Azolderivaten wird keinesfalls empfohlen.
- Eine Reduzierung der Alprazolam-Dosis sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Nefazodon, Fluvoxamin oder Cimetidin erwogen werden, da diese Arzneimittel die Halbwertszeit von Alprazolam erhöhen; eine sorgfältige klinische Überwachung ist angezeigt.
- Eine gleichzeitige Gabe von Alprazolam und Fluoxetin, Propoxyphen, oralen Kontrazeptiva, Sertralin, Diltiazem oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin und Troleandomycin sollte mit Vorsicht erfolgen.
- Nach Verabreichung von Alprazolam insbesondere bei älteren Patienten (über 65 Jahre) wurde über eine Erhöhung der Digoxin-Konzentrationen berichtet. Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Alprazolam erhalten, sollten daher auf Anzeichen und Symptome einer Digoxin Toxizität überwacht werden.

Wechselwirkungen mit HIV-Proteasehemmern
Wechselwirkungen mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) und Alprazolam sind komplex und zeitabhängig. Geringe Dosen von Ritonavir führten zu einer starken Beeinflussung der Alprazolam-Clearance, verlängerten dessen Eliminationshalbwertszeit und verstärkten die klinischen Wirkungen. Bei länger dauernder Behandlung mit Ritonavir wurde diese Hemmung durch die CYP3A-Induktion aufgehoben. Diese Wechselwirkungen erfordern daher eine Dosisanpassung oder Absetzen von Alprazolam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Alprazolam soll nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen sich unverzüglich mit ihrem Arzt hinsichtlich eines Therapieabbruchs in Verbindung setzen, wenn sie schwanger sind oder die Absicht haben schwanger zu werden.

Die Daten zur Teratogenität und zum Benzodiazepineinfluss auf die postnatale Entwicklung und das Verhalten sind widersprüchlich. Einige Frühstudien mit anderen Substanzen aus der Benzodiazepin-Klasse deuten auf Missbildungen nach in-utero-Exposition hin. Spätere Studien mit Benzodiazepin-Vertretern erbrachten keinen klaren Beweis für irgendeinen Typus von Schäden.

Wenn eine Verabreichung des Arzneimittels in der Spätphase der Schwangerschaft oder hochdosiert während der Geburtswehen aus dringenden medizinischen Gründen unumgänglich ist, muss, wegen der pharmakologischen Eigenschaften der Substanz, mit nachteiligen Wirkungen auf das Neugeborene gerechnet werden. Diese können Hypothermie, Hypotonie und mäßige respiratorische Depression umfassen. Bei Kindern, die im letzten Schwangerschaftsdrittel oder während der Geburt Benzodiazepinen ausgesetzt waren, wurde entweder über die Entwicklung eines „Floppy Infant Syndroms“ oder neonatale Entzugssymptome berichtet.

Stillzeit
Da Benzodiazepine in die Muttermilch übergehen, sollen sie stillenden Müttern nicht verordnet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Alprazolam in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen.

Fertilität
Es liegen keine klinischen Daten zu den Wirkungen von Alprazolam auf die Fruchtbarkeit vor.

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

Alprazolam kann zu Sedierung, Amnesie, gestörter Konzentrationsfähigkeit und Muskelfunktion führen, die sich nachteilig auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen auswirken können. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden und angehalten werden, während der Behandlung keine Fahrzeuge zu lenken und keine Maschinen zu bedienen. Diese Wirkungen werden durch Alkohol verstärkt (siehe Abschnitt 4.5). Bei auftretendem Schlafmangel erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eingeschränkter Aufmerksamkeit.

4.8 Nebenwirkungen

Als häufige Nebenwirkungen vor allem zu Beginn einer Behandlung können Schläfrigkeit, Sedierung, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Ermüdung, Kopfschmerz, Benommenheit, Taubheitsgefühl, Doppeltsehen, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie, Verschwommensehen, Schlaflosigkeit, Nervosität/Angst, Tremor oder Veränderung des Gewichts auftreten. Diese Erscheinungen verschwinden jedoch im Allgemeinen bei Fortführung der Therapie bzw. bei einer Dosisreduzierung.

Folgende Nebenwirkungen wurden in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alprazolam behandelten Personen beobachtet:

MedDRA Organklassen	**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 abschätz-bar)**
Endokrine Erkrankungen			Hyper-prolaktinämie*			
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Herabgesetzter Appetit				
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Verwirrungs-zustand Desorientiertheit Herabgesetzte Libido Angst Schlaflosigkeit Nervosität Gesteigerte Libido	Manie* Halluzination* Zorn* Agitation Hypomanie* Aggression* Feindseligkeit* Abwegiges Denken* Psycho-motorische Hyperaktivität* Arzneimittel-abhängigkeit			Arzneimittel-missbrauch*
Erkrankungen des Nervensystems	Sedierung Schläfrigkeit Ataxie Gedächtnis-	Gleichgewichts-störungen Beeinträchtigte Koordination	Amnesie Dystonie* Intellektuelle Einschränkung			Unausge-glichenheit des vegetativen

	schwäche Dysarthrie Schwindel Kopfschmerz	Aufmerksamkeits-störung, Hypersomnie Lethargie Tremor				Nerven-systems*,
Augen-erkrankungen		Verschwommenes Sehen	Erhöhter intraokularer Druck*			
Herz-erkrankungen			Hypotonie Tachykardie			
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Obstipation Mund-trockenheit	Nausea Erbrechen Salivation Diarrhoe	Gastro-intestinale Störungen*			
Leber- und Gallenerkran-kungen			Hepatitis*, Veränderte Leberfunktion*, Gelbsucht*			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Dermatitis*				Angioödem* Lichtüber-empfindlich-keits-reaktionen*
Skelettmuskula-tur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Muskel-schwäche			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Inkontinenz* Harnverhalten*			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Verstopfte Nase			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Sexuelle Fehlfunktion*	Unregelmäßige Menstruation*			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Erschöpfung Reizbarkeit		Entzugs-erscheinungen*			peripheres Ödem*
Untersuchungen		Gewichtsabnahme Gewichtszunahme				

*Nebenwirkungen nach der Markteinführung

Die Einnahme von Xanor kann, wie bei allen Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln, zu einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Diese kann vor allem bei einer ununterbrochenen

Einnahme über längere Zeit, in gewissen Fällen bereits nach einigen Wochen oder auch bei therapeutischen Dosen, auftreten. Das abrupte Absetzen des Arzneimittels kann Entzugssymptome oder Rebound-Phänomene zur Folge haben.

Wegen der muskelrelaxierenden Wirkung von Alprazolam ist insbesondere bei älteren Patienten Vorsicht (Sturzgefahr) geboten.

Bei einer Vielzahl der berichteten verhaltensbezogenen Spontanmeldungen wurden die Patienten gleichzeitig mit anderen Psychopharmaka behandelt und/oder wiesen grundlegende psychiatrische Auffälligkeiten auf. Patienten mit Borderline-Symptomatik, einer Vorgeschichte von gewalttätigem oder aggressivem Verhalten sowie von Alkohol- oder Drogenmissbrauch sind vom Auftreten solcher Nebenwirkungen eher betroffen. Während des Absetzens von Alprazolam wurden bei Patienten mit post-traumatischer Stresserkrankung Fälle von Gereiztheit, Feindseligkeit und aufdringliche Gedanken beobachtet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Wie bei anderen Benzodiazepinen sollte eine Überdosierung keine Lebensbedrohung darstellen, es sei denn, sie liegt in Zusammenwirkung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol) vor.

Eine Überdosierung an Benzodiazepinen äußert sich normalerweise in unterschiedlich starker Depression des zentralen Nervensystems, die von Schläfrigkeit bis hin zum Koma reicht. In leichten Fällen treten Schläfrigkeit, mentale Verwirrtheit, Lethargie, Sehstörungen und Dystonie auf. Zu den Symptomen in schweren Fällen gehören Ataxie, Hypotonie, Atemdepression, Bewusstlosigkeit, seltener Koma und nur äußerst selten der Tod.

Therapie
Bei der Behandlung einer Überdosierung mit Alprazolam sollte in Betracht gezogen werden, dass mehrere Arzneimittel genommen worden sein könnten.

Nach einer Überdosierung sollte der Patient (innerhalb einer Stunde) zum Erbrechen gebracht werden, sofern er bei Bewusstsein ist. Ist er ohne Bewusstsein, muss, unter Schutz der Atemwege, eine Magenspülung eingeleitet werden. Bringt die Magenentleerung keinen Nutzen, sollte Aktivkohle verabreicht werden, um die Resorption zu reduzieren. In allen Fällen einer Arzneimittelüberdosierung sollten Atmung, Puls und Blutdruck überwacht und bei Bedarf durch allgemeine Maßnahmen unterstützt werden. Möglicherweise ist eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und Offenhaltung der Atemwege angezeigt.

In der Intensivversorgung muss besonders auf die Atem- und die Herz-Kreislauffunktion geachtet werden.

Tierversuche haben gezeigt, dass eine forcierte Diurese oder Hämodialyse bei der Behandlung einer reinen Alprazolam-Überdosierung vermutlich von geringem Nutzen ist.

Als Antidot eignet sich Flumazenil nur unter engmaschig kontrollierten Bedingungen. Die kurze Halbwertszeit von Flumazenil (ca. 1 Stunde) verlangt die Überwachung des Patienten nach dem Nachlassen der Wirkung. Es ist unbedingt zu bedenken, dass Flumazenil in Gegenwart von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert ist. Die Anwendung von Flumazenil soll bei Epilepsiepatienten sowie Patienten mit einer Benzodiazepinabhängigkeit vermieden werden.
Für weitere Informationen bezüglich der sicheren Anwendung von Flumazenil siehe Fachinformation Flumazenil-haltiger Arzneimittel.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Anxiolytika, Benzodiazepin-Derivate, Alprazolam; ATC-Code: N05BA12

Alprazolam ist ein Triazol-Benzodiazepin.

Benzodiazepine verstärken die Aktivität der GABA-Rezeptoren und hemmen dadurch die Nervenfunktion.
Alprazolam besitzt ausgeprägte anxiolytische und darüber hinaus gewisse antidepressive Eigenschaften.

Außerdem wird Alprazolam zur Behandlung der Panikstörung verwendet. Es verhindert das Auftreten von Panikattacken bzw. verringert deren Intensität und Häufigkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach Einnahme wird Alprazolam rasch resorbiert. Nach Einzelgaben erweisen sich die Plasmaspiegel proportional zur verabreichten Dosis. Nach wiederholter Einnahme wird ein Steady-State-Niveau innerhalb weniger Tage erreicht.

Verteilung
In-vitro wird Alprazolam zu 80% an menschliches Serumeiweiß gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 1,1 l/kg.

Biotransformation
Hauptmetaboliten sind α-Hydroxyalprazolam und ein Benzophenonderivat. Ersteres weist ca. 50% der biologischen Alprazolamaktivität auf, letzteres ist praktisch inaktiv.

Elimination
Die mittlere Halbwertszeit von Alprazolam liegt zwischen 12 und 15 Stunden. Die Plasmaspiegel beider Metaboliten sind niedrig, ihre Halbwertszeiten liegen in der gleichen Größenordnung wie die des Alprazolam. Weder Wirkstoff noch Metaboliten kumulieren.
Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich im Urin.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Bei Leberfunktionsstörungen ist mit einer verzögerten Metabolisierung der Wirksubstanz und einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu rechnen. Bei älteren Patienten wurde ebenfalls eine verlangsamte Elimination beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenese
Alprazolam zeigte keine mutagenen Wirkungen im in-vitro Ames-Test. Im in vivo Mikrokern-Test an Ratten verursachte Alprazolam bis zur höchsten getesteten Dosis von 100 mg/kg (entspricht der 500-fachen maximal empfohlenen Humandosis von 10 mg täglich) keine Chromosomenaberrationen.

Karzinogenese
Zweijährige Bioassays mit Alprazolam an Ratten bei Dosen bis zu 30 mg/kg täglich (entspricht der 150-fachen maximal empfohlenen Humandosis von 10 mg täglich) sowie an Mäusen bei Dosen bis zu 10 mg/kg täglich (entspricht der 50-fachen maximal empfohlenen Humandosis von 10 mg täglich) ergaben keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

Fertilität
Alprazolam zeigte bis zur höchsten getesteten Dosis von 5 mg/kg täglich (entspricht der 25-fachen maximal empfohlenen Humandosis von 10 mg täglich) keine Beeinträchtigung der Fertilität bei Ratten.

Wirkung auf das Auge
Wenn Ratten zwei Jahre lang mit oral verabreichten Alprazolam-Dosen von 3, 10 und 30 mg/kg täglich (entspricht der 15 bis 150-fachen maximal empfohlenen Humandosis von 10 mg täglich) behandelt wurden, zeigte sich eine Tendenz zu einer dosisabhängigen Zunahme der Zahl an Katarakten (weibliche Tiere) und Hornhautvaskularisationen (männliche Tiere). Diese Läsionen zeigten sich erst nach 11 Monaten Behandlung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Maisstärke
Magnesiumstearat
Docusat-Natrium
Natriumbenzoat E 211 (Konservierungsmittel)
Erythrosin E 127 (Farbstoff)

Xanor 1 mg – Tabletten enthalten zusätzlich Indigotin E 132 (Farbstoff).

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 Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen zu 20 bzw. 50 Stück aus Hart-PVC-Folie

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Upjohn EESV, Capelle aan den IJssel, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Xanor 0,5 mg – Tabletten: 1-18639
Xanor 1 mg – Tabletten: 1-18638

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.03.1989
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.01.2011

10. STAND DER INFORMATION

09/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung