

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tafil® 0,5 mg Tabletten
Tafil® 1,0 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tafil 0,5 mg Tabletten

1 Tablette enthält 0,5 mg Alprazolam.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Natriumbenzoat, Gelborange-S-Aluminiumsalz.

Tafil 1,0 mg Tabletten

1 Tablette enthält 1,0 mg Alprazolam.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Natriumbenzoat.

Dieses Arzneimittel enthält 96 mg Lactose-Monohydrat, 0,11 mg Natriumbenzoat und weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tafil 0,5 mg Tabletten

Die Tabletten sind hellorange, ovale Tabletten mit einer Bruchkerbe. Auf der einen Seite ist „Tafil 0,5“ eingepreßt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Tafil 1,0 mg Tabletten

Die Tabletten sind hellblaue, ovale Tabletten mit einer Bruchkerbe. Auf der einen Seite ist „Tafil 1,0“ eingepreßt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tafil ist indiziert zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von Angstzuständen bei Erwachsenen.

Tafil 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

Dauer der Behandlung

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

Dosierung

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

Initiale Behandlung

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

Erhaltungstherapie

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

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 2 bis 4 Wochen nicht übersteigen. Das Risiko einer Abhängigkeit kann mit der Dosis und Dauer der Behandlung steigen, daher ist die niedrigste wirksame Dosis und eine kürzeste mögliche Dauer der Anwendung zu wählen und regelmäßig neu zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere, geschwächte Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Ältere Patienten, geschwächte Patienten oder Patienten mit beeinträchtigter Nieren- bzw. Leberfunktion sollten reduzierte Dosen erhalten.

Absetzen

Die Dosis muss schrittweise reduziert werden, um Entzugssymptome zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tafil bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine, Gelborange-S-Aluminiumsalz (enthalten in Tafil 0,5 mg Tabletten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Myasthenia gravis,
- Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Anamnese,
- schwere Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwere Leberinsuffizienz,
- spinale und zerebelläre Ataxien,
- akute Vergiftung mit Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Analgetika oder Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dauer der Behandlung

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

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

Patienten darüber zu informieren, dass nicht auf ein kurzwirksames Benzodiazepin umgestiegen werden sollte, da es dann zu Entzugssymptomen kommen kann.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Tafil und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Tafil zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Hinweis

Nicht alle Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grunderkrankung beeinflusst werden.

Abhängigkeit/ Missbrauch

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Insbesondere bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht. Dies gilt bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich und unabhängig davon, ob ein Risikofaktor vorliegt. Das Risiko der Abhängigkeit wird durch die gleichzeitige Anwendung verschiedener Benzodiazepine verstärkt, unabhängig davon, ob diese Benzodiazepine angstlösend oder hypnotisch wirken.

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

Entzugssymptome

Wenn sich eine Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren

Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Halluzinationen oder epileptische Anfälle (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Absetzerscheinungen

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

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

Amnesie

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

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

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

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

Toleranzentwicklung

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

Spezifische Patientengruppen

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion 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.

Ateminsuffizienz

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

Depressionen

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Substanzen sollten nicht zur alleinigen

Behandlung von Depressionen verschrieben werden, da sie das Risiko eines Suizids herbeiführen oder erhöhen können. Tafil sollte mit Vorsicht angewendet und die Verschreibungsmenge 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.

Kinder und Jugendliche

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

Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese

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

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

Tafil enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette. Patienten unter einer natriumarmen Diät können darüber informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Benzodiazepinen und Alkohol oder anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln verstärkt sich die Wirkung. Daher wird die gleichzeitige Einnahme von Alkohol nicht empfohlen. Bei der gleichzeitigen Einnahme von anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Die Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kann bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam mit folgenden Arzneimitteln auftreten:

- Antipsychotika (Neuroleptika),
- Hypnotika,
- Anxiolytika/ Sedativa,
- Antidepressiva,
- Narkotika,
- Analgetika,
- Antiepileptika,
- Anästhetika,
- sedierenden Antihistaminika,
- Lithium.

Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen mit

Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven zentraldämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die zu einer Atemdepression führen, wie z. B. Opioiden (Analgetika, Antitussiva, Substitutionsbehandlung), ist besondere Vorsicht geboten, insbesondere bei älteren Patienten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden, insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!).

Der Serumspiegel von Desipramin und Imipramin erhöht sich bei gleichzeitiger Gabe von Alprazolam um ca. 1/3.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam und Arzneimitteln, die den Metabolismus von Alprazolam beeinflussen, können pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten.

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (v. a. Cytochrom-P450-3A4) hemmen, können die Blutspiegel von Alprazolam erhöhen und damit dessen Wirkung verstärken. Daten aus klinischen und *In-vitro*-Studien mit Alprazolam und aus klinischen Studien mit Substanzen, die ähnlich metabolisiert werden wie Alprazolam, belegen mögliche Wechselwirkungen für eine Vielzahl an Arzneimitteln und eine breite Streuung der möglichen Wechselwirkungen. Die folgenden Empfehlungen basieren auf diesen Daten:

- Die gleichzeitige Einnahme von Alprazolam und Antimykotika vom Azol-Typ (Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol) wird nicht empfohlen.
- Vorsicht und eine etwaige Dosisreduktion sind bei der gleichzeitigen Einnahme von Alprazolam und Nefazodon, Fluvoxamin oder Cimetidin empfohlen.
- Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von Alprazolam und Fluoxetin, Propoxyphen, Omeprazol, oralen Kontrazeptiva („Pille“), Diltiazem oder Makrolidantibiotika wie Erythromycin, Clarithromycin und Troleandomycin.
- Wechselwirkungen zwischen Alprazolam und HIV-Protease-Inhibitoren sind komplex und abhängig von der Behandlungsdauer. Niedrige Dosierungen von Ritonavir führen zu einer starken Beeinträchtigung des Abbaus von Alprazolam und damit zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und verstärkten klinischen Effekten von Alprazolam. Im Gegensatz dazu führen höhere Dosierungen von Ritonavir zu einer CYP3A4-Induktion, die den verlangsamteten Abbau von Alprazolam ausgleicht. Aufgrund der Wechselwirkungen ist eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch zu überdenken.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam und Digoxin, insbesondere bei älteren Patienten (> 65 Jahre) wurden erhöhte Digoxin-Blutspiegel berichtet. Da-

her sollten Patienten, die Alprazolam und Digoxin einnehmen, auf Digoxin-Vergiftungserscheinungen überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Einschätzung des Missbildungsrisikos 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 Missbildungen 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 für ein Kind mit einer Gaumenspalte 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 der pränatal exponierten Kinder 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 verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie axiale Hypotonie, herabgesetzte Muskelspannung und Trinkschwäche, die zu einer geringeren Gewichtszunahme führt, zu erwarten (floppy infant syndrome). Diese Auswirkungen sind reversibel, wobei die Dauer entsprechend der Eliminationshalbwertszeit 1 bis 3 Wochen betragen kann.

Unter hohen Dosen können Ateminsuffizienz oder Atemstillstand und Hypothermie beim Neugeborenen auftreten. Darüber hinaus können in den ersten Tagen nach der Geburt Entzugssymptome wie Übererregbarkeit, Ruhelosigkeit und Tremor auftreten, auch wenn kein „floppy infant syndrome“ zu beobachten ist. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach der Geburt hängt von der Eliminationshalbwertszeit der Substanz ab.

Daher soll Tafil im 1. Trimenon der Schwangerschaft nicht und im 2. und 3. Trimenon nur bei zwingender Indikation verordnet werden. Ist eine Behandlung mit Tafil notwendig, sind hohe Dosen zu vermeiden und mögliche Entzugssymptome oder ein „floppy infant syndrome“ beim Neugeborenen zu überwachen.

Falls Tafil während einer Schwangerschaft eingenommen wird oder einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese über die möglichen Ge-

fahren für den Fötus informiert werden. Darüber hinaus ist die Patientin darauf hinzuweisen, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder aber eine Schwangerschaft vermutet, damit sie rechtzeitig auf ein anderes Arzneimittel umgestellt werden kann.

Stillzeit

Alprazolam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über und akkumuliert dort. Daher sollte Tafil in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Tafil 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

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 Therapiebeginn, nach Dosiserhöhung, nach unzureichender Schlafdauer und in Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentraldämpfenden 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 Therapie folgende Nebenwirkungen auftreten:

gedämpfte Emotionen, Bewegungs- und Gangunsicherheit (Sturzgefahr, besonders bei älteren Patienten), Sehstörungen, Nachwirkungen am folgenden Tage (Schläfrigkeit, 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:

Siehe Tabelle auf Seite 4

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch schon in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen; bei Beenden der Therapie können Entzugs- und/oder Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Der Missbrauch von Benzodiazepinen wurde 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 Patien-

ten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggressivität, Verknüpfungen, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Depressionen

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Allergie

Der in Tafil 0,5 mg Tabletten enthaltene Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung von Alprazolam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich. Es gab jedoch Berichte über Todesfälle durch Überdosierung bei gleichzeitiger Einnahme von Alprazolam mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln wie Opioiden, anderen Benzodiazepinen und Alkohol.

Bei der Behandlung einer Überdosierung sollte immer in Betracht gezogen werden, dass verschiedene Substanzen eingenommen wurden (Mehrfachintoxikation).

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich, in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis, durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Benommenheit bis Koma reichen. In leichten Fällen können Benommenheit, geistige Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dystonie auftreten, in schwerer verlaufenden Fällen Ataxie, erniedrigter Muskeltonus, erniedrigter Blutdruck, Bewusstlosigkeit, zentrale Atem- und Kreislaufdepression und selten Koma. In sehr seltenen Fällen auch der Tod.

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen, die noch bei Bewusstsein sind, sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen, gegebenenfalls ist (innerhalb der ersten Stunde) nach der Vergiftung ein Erbrechen auszulösen.

In schweren Fällen, wenn der Patient bereits bewusstlos ist, können weitere Maßnahmen (Magenspülung bis hin zur Gabe von Aktivkohle zur Reduzierung der Absorption, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung der Atem- und Herzfunktionen) erforderlich werden.

Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Dialyse oder Hämodialyse bei

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Endokrine Erkrankungen					
					Hyperprolaktinämie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	verminderter Appetit				
Psychiatrische Erkrankungen					
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*
Erkrankungen des Nervensystems					
Sedierung, Benommenheit, Ataxie, Gedächtnisstörungen, Dysarthrie, Schwindel, Kopfschmerzen	Koordinationsstörungen, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Hypersomnie, Letargie, Tremor	Amnesie			Störungen des vegetativen Nervensystems*, Dystonie*
Augenerkrankungen					
	verschwommenes Sehen				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Obstipation, Mundtrockenheit	Nausea	Erbrechen			gastrointestinale Störungen*
Leber- und Gallenerkrankungen					
					Hepatitis*, Störungen der Leberfunktion*, Gelbsucht*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	Dermatitis*				Angioödem*, Lichtempfindlichkeitsreaktion*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
		Muskelschwäche			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
		Harninkontinenz*			Harnretention*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
	sexuelle Dysfunktion*	Menstruationsstörungen*			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Ermüdung, Reizbarkeit		Arzneimittelentzugssyndrom*			peripheres Ödem*
Untersuchungen					
	Gewichtsänderung				erhöhter intraokularer Druck*

* beobachtet nach der Markteinführung

reinen Alprazolam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Erforderlichenfalls steht als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil zur Verfügung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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. Hier-

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alprazolam wird nach oraler Gabe rasch und gut resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach einmaliger oraler Gabe nach 1 bis 2 Stunden erreicht.

Die Bioverfügbarkeit liegt bei 80 %.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 70 bis 80 %.

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

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

Da die Niere das Hauptausscheidungsorgan darstellt, ist bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu rechnen. Etwa 20 % der Dosis werden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Bei Leberfunktionsstörungen ist mit verzögerter Metabolisierung der Wirksubstanz und einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit zu rechnen.

Neben unmetabolisiertem Alprazolam (ca. 20 %) werden als Hauptmetaboliten alpha-Hydroxyalprazolam (ca. 17 %) sowie ein Benzophenonderivat ausgeschieden. Darüber hinaus sind eine Vielzahl weiterer Metaboliten identifiziert worden. Die phar-

makologische Aktivität von alpha-Hydroxyalprazolam beträgt ca. 50 %, verglichen mit Alprazolam. Das Benzophenonderivat zeigt keine pharmakologische Aktivität. Die Halbwertszeit der beiden Hauptmetaboliten liegt im gleichen Bereich wie die von Alprazolam. Die Metaboliten tragen aufgrund niedriger Konzentration wahrscheinlich kaum zum therapeutischen Effekt bei.

Alprazolam passiert die Plazentaschranke und wird mit der Muttermilch sezerniert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach Alprazolam-Gabe über 24 Monate zeigte sich eine Tendenz zu einer dosisabhängigen Zunahme von Katarakten bei weiblichen und von Hornhautvaskularisationen bei männlichen Ratten. In einer chronischen Toxizitätsstudie (12 Monate) an Hunden traten bei hohen Dosierungen *per os* Krampfanfälle auf, die bei einigen Tieren letal endeten. Die Relevanz für den Menschen ist unklar.

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

Eine Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität konnte am Versuchstier nicht festgestellt werden, die Plazentapassage von Alprazolam wurde tierexperimentell nachgewiesen. In Untersuchungen an Ratten und Kaninchen sind nach sehr hohen Dosierungen embryonale Effekte und Fehlbildungen des Skeletts beobachtet worden. Daten zur peri- und postnatalen Entwicklung nach Gabe von Alprazolam liegen nicht vor. Es gibt jedoch Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Alprazolam-exponierten Nagern.

Tierexperimentelle Studien mit Alprazolam haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tafil 0,5 mg Tabletten

Mikrokristalline Cellulose
 Docusat-Natrium
 Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)
 Lactose-Monohydrat
 Magnesiumstearat
 Maisstärke
 Natriumbenzoat (E 211)
 Hochdisperses Siliciumdioxid

Tafil 1,0 mg Tabletten

Mikrokristalline Cellulose
 Docusat-Natrium
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
 Lactose-Monohydrat
 Magnesiumstearat
 Maisstärke
 Natriumbenzoat (E 211)
 Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 **[N 1]**, 20 **[N 2]** und 50 Tabletten **[N 3]**

Klinikpackung mit 10 × 10 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Viatris Pharma GmbH
 Lütticher Straße 5
 53842 Troisdorf
 Tel.: 0800 5500634

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tafil 0,5 mg Tabletten: 29946.00.00
 Tafil 1,0 mg Tabletten: 29946.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
 29. März 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 06. November 2001

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepinen

Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzneimitteltherapie von schweren Angstzuständen und den meisten medikamentös zu behandelnden Schlafstörungen dar. Neben der Prämedikation und der Sedierung bei schweren somatischen Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt) sind sie kurzfristig (4 bis 6 Wochen) bei ausgeprägten Angstzuständen, die durch ein ärztliches Gespräch nicht zu beheben sind, indiziert. Sie sind gegebenenfalls auch indiziert bei Einleitung einer antidepressiven Therapie sowie bei schweren reaktiven Ausnahmezuständen unter situativen Belastungen. Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Benzodiazepin-Medikation (über 2 Monate) bei Patienten mit behandlungsbedürftigen chronischen Angstzuständen liegen bislang keine wissenschaftlich allgemein anerkannten Erkenntnisse vor. Risiken sind Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (z. B. Verkehrsgefährdung), paradoxe Reaktionen und Kumulationsneigung bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen. Neuerdings geben Missbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlass zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach

bisherigen Erkenntnissen nicht primär zu häufig, sondern zu lange Zeit verordnet.

Deshalb sind die Ärzte aufgerufen, folgende Richtlinien, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden, zu beachten.

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 schon in der ersten Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung (sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“)! Schon ganz normale Dosen können zur Abhängigkeit führen.
6. Nach langfristiger Anwendung schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, Delir oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Beachtung der Informationen des pharmazeutischen Unternehmers und der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
8. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
9. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.
10. Verschreibungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausfertigt werden.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt