1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Halcion®

0,25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 0,25 mg Triazolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat, Natriumbenzoat.

Dieses Arzneimittel enthält 72 mg Lactose-Monohydrat und 0,126 mg Natriumbenzoat pro 0,25 mg Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.
Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur Erzielung der bestmöglichen Wirkung und um signifikante Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte die Dosierung von Triazolam individuell angepasst werden. Es empfiehlt sich, die niedrigste wirksame Dosis zu finden, insbesondere bei geriatrischen oder geschwächten Patienten.

Das Risiko einer Abhängigkeit kann mit Dosis und Anwendungsdauer zunehmen. Daher sollte die niedrigste wirksame Dosis für die kürzeste Dauer verschrieben und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung häufig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Abruptes Absetzen oder schnelle Dosisreduktion von Triazolam nach Daueranwendung kann lebensbedrohliche Entzugserscheinungen auslösen. Um das Risiko von Entzugserscheinungen zu verringern, sollte Triazolam schrittweise abgesetzt oder die Dosierung reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung
Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein; sie sollte 2 Wochen nicht überschreiten. Eine Behandlung über den genannten Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Überprüfung des Zustands erfolgen. Das schrittweise Absetzen sollte individuell an den Patienten angepasst erfolgen.

Art der Anwendung
Das Präparat sollte unmittelbar vor dem Zubettgehen mit etwas Flüssigkeit (Wasser) eingenommen werden; anschließend sollte eine ausreichende Schlafdauer (7 bis 8 Stunden) gewährleistet sein.

Dosierung
Erwachsene: 0,125 bis 0,25 mg Triazolam
Ältere Patienten: 0,125 mg Triazolam

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die Maximaldosis sollte wegen des erhöhten Risikos inakzeptabler ZNS-Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion bzw. mit Ateminsuffizienz sollten reduzierte Dosen erhalten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- *Myasthenia gravis*
- schwere Störungen der Atemfunktion
- Schlafapnoe-Syndrom
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
- schwere Leberinsuffizienz
- gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Nefazodon und Efavirenz oder HIV-Protease-Hemmern (Protease-Hemmer des Humanen Immundefizienz-Virus). Siehe Abschnitt 4.5.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- spinale und zerebelläre Ataxien
- akute Vergiftungen mit zentraldämpfenden Mitteln (z. B. Alkohol, Schlaf- oder Schmerzmitteln sowie Neuroleptika, Antidepressiva oder Lithium-Präparaten)
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Halcion 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 Halcion 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).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Halcion ist erforderlich
- bei leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz
- bei Störungen der Nierenfunktion
- bei hirnorganischen Veränderungen
- bei Kreislaufschwäche

Toleranz
Nach wiederholter Anwendung kurzwirksamer Benzodiazepine über wenige Wochen kann sich ein Nachlassen der hypnotischen Wirksamkeit entwickeln.

Abhängigkeit
Der Gebrauch von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit von diesen Arzneimitteln führen. Das Risiko der Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Anwendung. Auch bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Triazolam sollte vor allem zur gelegentlichen Kurzzeitbehandlung von Schlaflosigkeit angewendet werden, im Allgemeinen für bis zu 7 bis 10 Tage. Eine Anwendung über mehr als 2 Wochen erfordert eine vollständige Neubewertung des Patienten.

Entzugserscheinungen
Sobald sich eine Abhängigkeit entwickelt hat, ist ein plötzlicher Abbruch der Behandlung oder eine schnelle Dosisreduktion von Entzugssymptomen begleitet, die lebensbedrohlich sein können. Diese können von leichter Dysphorie, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen, bis zu einem schweren Syndrom reichen, das Muskelschmerzen, Bauch- und Muskelkrämpfe, Erbrechen, Schwitzen, Tremor und Krampfanfälle, außergewöhnliche Angst, Spannungszustände, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit umfassen kann. Schwerere akute Entzugserscheinungen und -symptome, einschließlich lebensbedrohlicher Reaktionen, umfassten Realitätsverlust, Depersonalisierung, Hyperakusis, Taubheit und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und körperlichem Kontakt, Halluzinationen, Delirium tremens, Depression, Manie, Psychose, epileptische Anfälle und Suizidalität.

Rebound-Schlaflosigkeit
Rebound-Schlaflosigkeit ist ein vorübergehendes Syndrom, bei dem die Behandlungsindikation (Insomnie), die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen führte, nach Absetzen der Behandlung in verstärkter Form wieder auftritt. Begleitreaktionen können Stimmungsänderungen, Angst oder Schlafstörungen und Unruhe sein. Da das Risiko von Entzugs- bzw. Rebound-Phänomenen nach plötzlichem Absetzen der Therapie höher ist, wird eine schrittweise Dosisreduktion empfohlen.

Arzneimittelmissbrauch
Arzneimittelmissbrauch ist ein bekanntes Risiko von Benzodiazepinen, und Patienten sollten entsprechend überwacht werden, wenn sie Triazolam erhalten. Benzodiazepine können entwendet werden.
Es liegen Berichte über Todesfälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung vor, wenn Benzodiazepine zusammen mit anderen ZNS-dämpfenden Mitteln, einschließlich Opioiden, anderen Benzodiazepinen, Alkohol und/oder illegalen Substanzen, missbraucht werden. Diese Risiken sollten bei der Verschreibung oder Abgabe von Triazolam berücksichtigt werden. Um diese Risiken zu verringern, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Patienten sollten über die ord-

nungsgemäße Lagerung und Entsorgung nicht verwendeter Arzneimittel aufgeklärt werden, um eine Entwendung (z. B. durch Freunde und Verwandte) zu verhindern.

Dauer der Behandlung
Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein (siehe Dosierung Abschnitt 4.2).
Es ist angebracht, den Patienten vor Behandlungsbeginn über die zeitlich begrenzte Dauer der Therapie zu informieren und ihm das stufenweise Reduzieren der Dosis genau zu erklären.
Weiterhin ist es wichtig, dass der Patient sich der Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen minimiert werden kann, falls sie beim Absetzen des Medikamentes auftreten sollten.
Es gibt Anzeichen dafür, dass es bei kurzwirksamen Benzodiazepinen innerhalb des Dosierungsintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

Amnesie
Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Falls dies geschieht, tritt dieser Zustand meist einige Stunden nach Einnahme des Medikamentes auf. Deshalb sollten die Patienten zur Reduktion dieses Risikos dafür sorgen, dass sie eine ununterbrochene Schlafdauer von 7 bis 8 Stunden einhalten können (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und „paradoxe" Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen ist bekannt, dass Reaktionen wie innere Unruhe, Erregtheit, Irritiertheit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte Verhaltenseffekte auftreten können. Beim Auftreten derartiger Reaktionen sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.
Es ist wahrscheinlicher, dass sie bei Kindern und älteren Patienten auftreten.

Symptomatischer Somnambulismus
Ereignisse im Zusammenhang mit komplexen Handlungen im Schlaf, wie Fahren in schlafwandlerischem Zustand (d. h. fahren, ohne nach Anwendung eines Beruhigungs- bzw. Schlafmittels vollständig wach zu sein, mit Amnesie bezogen auf dieses Ereignis), wurden bei Patienten berichtet, die nach Einnahme eines Sedativums bzw. Hypnotikums einschließlich Triazolam nicht vollständig wach waren. Diese und andere komplexe Handlungen im Schlaf können auch bei der Einnahme von therapeutischen Dosen von Sedativa bzw. Hypnotika einschließlich Triazolam auftreten. Alkohol und andere zentraldämpfende Mittel scheinen bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa bzw. Hypnotika das Risiko solcher Handlungen zu erhöhen, ebenso wie die Anwendung von Sedativa bzw. Hypnotika in Dosen, die die maximal empfohlene Dosis überschreiten. Wegen des Risikos für den Patienten und Menschen in seiner Umgebung sollte das Absetzen von Sedativa bzw. Hypnotika bei Berichten über solche Ereignisse ernsthaft in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen
Schwere anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich seltener letal verlaufener Fälle von Anaphylaxie, sind bei Patienten berichtet worden, die Triazolam erhielten. Fälle von Angioödem, die Zunge, Glottis oder Kehlkopf betreffend, sind bei Patienten berichtet worden, nachdem sie die erste oder die darauf folgenden Dosen von Sedativa bzw. Hypnotika einschließlich Triazolam einnahmen (siehe Abschnitt 4.8).

Spezifische Patientengruppen
Bei älteren und geschwächten Patienten ist Vorsicht geboten.

Ältere oder geschwächte Patienten sollten reduzierte Dosen erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Da Triazolam zur Sedierung (Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie und/ oder Koordinationsstörungen) und ZNS-Depression führen kann, besteht bei Patienten, vor allem bei älteren Patienten, ein höheres Sturzrisiko, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Atemfunktion wurden seltene Fälle von Atemdepression und Apnoe beobachtet. Eine niedrigere Dosis wird auch – wegen des Risikos einer Atemdepression – für Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz empfohlen.

Benzodiazepine werden zur primären Behandlung von Psychosen nicht empfohlen.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder von mit Depressionen assoziierten Angstzuständen angewendet werden (Suizidgefahr). Generell sollten Benzodiazepine bei Patienten mit depressiven Symptomen oder Suizidneigung mit Vorsicht eingesetzt werden. Gegebenenfalls sollte bei diesen Patienten die Menge an verschriebenen Tabletten begrenzt werden. Bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen und Kreislaufschwäche ist Vorsicht geboten.

Triazolam sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten mit schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen angewendet werden.

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

Halcion enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält Natriumbenzoat (siehe Abschnitt 2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kann bei gleichzeitigem Gebrauch von Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/ Sedativa, antidepressiven Mitteln, Narkoanalgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedativen Antihistaminika auftreten.

Opioide
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 kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

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

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Triazolam und Isoniazid, Fluvoxamin, Sertralin, Paroxetin, Diltiazem und Verapamil.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen können auftreten, wenn Triazolam zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wird, die mit dem Metabolismus von Triazolam interferieren. Verbindungen, die bestimmte Leberenzyme hemmen (insbesondere Cytochrom P4503A4), können die Konzentration von Triazolam erhöhen und dessen Aktivität verstärken. Verbindungen, die CYP3A4 induzieren, können die Konzentration von Triazolam verringern und dessen Aktivität mindern. Daten aus klinischen Studien mit Triazolam, *in vitro*-Studien mit Triazolam und klinischen Studien mit Arzneimitteln, die ähnlich wie Triazolam metabolisiert werden, liefern Hinweise auf unterschiedlich starke Wechselwirkungen und mögliche Wechselwirkungen von Triazolam mit einer Reihe von Arzneimitteln.

CYP3A4-Hemmer
Starke Hemmstoffe des Leberenzyms Cytochrom P 450 3A4 (CYP3A4), wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol und Nefazodon, können die Serumkonzentration von Triazolam und dessen Wirksamkeit erhöhen und verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam mit diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert. Eine gleichzeitige Gabe von Triazolam und anderen Antimykotika vom Azol-Typ als den oben genannten wird nicht empfohlen.

Durch die Hemmung des Isoenzyms CYP3A4 durch orale Kontrazeptiva und Imatinib kann es bei gleichzeitiger Gabe zu einer Verstärkung der klinischen Wirkung von Triazolam kommen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Triazolam ist daher Vorsicht geboten.

Eine vorsichtige Anwendung und die Erwägung einer Dosisreduktion werden empfohlen bei gleichzeitiger Gabe von Triazolam und Cimetidin oder Makrolid-Antibiotika, wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin oder Troleandomycin.

Rifampicin und Carbamazepin verursachen eine Induktion von CYP3A4. Daher kann die Wirkung von Triazolam bei gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin und Carbamazepin signifikant verringert werden.

Interaktionen zwischen HIV-Protease-Hemmern (z. B. Ritonavir) und Triazolam sind komplex und auch abhängig von der Dauer der Anwendung. Die kurzzeitige Anwendung von geringen Dosen von Ritonavir führte zu einer deutlichen Beeinträchtigung

der Clearance von Triazolam (weniger als 4 % der Kontrollwerte), verlängerte dessen Eliminationshalbwertszeit und verstärkte dessen klinische Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Triazolam und HIV-Protease-Hemmern ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Efavirenz hemmt den oxidativen Metabolismus von Triazolam und kann lebensbedrohliche Reaktionen, wie z. B. anhaltende Sedierung und Atemdepression, verursachen. Als Vorsichtsmaßnahme ist die gleichzeitige Anwendung daher kontraindiziert.

Wegen der CYP3A4-Hemmung kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Aprepitant und Triazolam zu einer Verstärkung der klinischen Wirksamkeit kommen. Hier kann eine Dosisreduktion von Triazolam notwendig werden.

Während der Behandlung mit Halcion sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Triazolam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird. Auch die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, werden durch diese Kombination zusätzlich beeinträchtigt.

Bei Einnahme zusammen mit Grapefruitsaft kam es zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Triazolam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Halcion darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da auf diesem Gebiet keine Erfahrungen am Menschen vorliegen. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postnatalphase. Wenn aus zwingenden Gründen Benzodiazepine in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht werden, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten.

Falls einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter Halcion verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet, damit sie rechtzeitig auf ein anderes Arzneimittel umgestellt werden kann. Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko von Gaumenspalten ergaben.
Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Stillzeit

Benzodiazepine gehen in die Muttermilch über. Da zu Triazolam keine entsprechenden Untersuchungen vorliegen, darf es in der Stillzeit nicht angewendet werden. Ist eine Behandlung mit Halcion unvermeidlich, muss abgestillt werden.

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

Triazolam hat einen 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 nach unzureichender Schlafdauer (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: anaphylaktischer Schock, anaphylaktoide Reaktion, angioneurotisches Ödem, allergisches Ödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Verwirrtheit, Schlaflosigkeit (trat auch unter der Beobachtung nach Markteinführung auf)
Nicht bekannt: Aggressivität, Halluzinationen, Schlafwandeln, anterograde Amnesie, Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, Psychosen, unangemessenes Verhalten (siehe Abschnitt 4.4), Arzneimittelmissbrauch, Arzneimittelabhängigkeit

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerzen
Gelegentlich: gestörtes Erinnerungsvermögen
Nicht bekannt: Synkopen, Sedierung, getrübter Bewusstseinszustand, Sprechstörung, Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Sehstörungen

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Herzjagen (Tachykardie)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Nicht bekannt: Atemdepression (bei Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: gastrointestinale Störungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Hautreaktionen
Selten: Hautausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Veränderungen der Libido

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Nicht bekannt: Stürze, Arzneimittelentzugssyndrom

In Abhängigkeit von der Dosierung können folgende Nebenwirkungen auftreten:
gedämpfte Emotionen, gehobene Stimmung, Benommenheit, vermehrtes Schwitzen, Mundtrockenheit oder Doppelbilder. Diese Symptome treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden in der Regel bei wiederholter Anwendung. Über Nebenwirkungen wie Gang- und Bewegungsunsicherheit ist berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Amnesie
Bei der Anwendung therapeutischer Dosen kann eine anterograde Amnesie auftreten; das Risiko steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit ungewöhnlichem Verhalten assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.4). Daten aus verschiedenen Quellen deuten auf eine erhöhte Rate anterograder Amnesien bei diesem Arzneimittel im Vergleich zu anderen Hypnotika hin. Allerdings liegen dafür keine konkreten Belege aus vergleichenden Studien vor.

Depressionen
Eine bereits bestehende Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, meist bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Abhängigkeit
Auch in therapeutischen Dosen kann die Anwendung zu psychischer und/ oder physischer Abhängigkeit führen: Bei Beenden der Therapie können Entzugs- oder Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Es liegen Berichte über den Missbrauch dieses Wirkstoffes durch Drogen- oder Arzneimittelsüchtige vor.

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 mit Triazolam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich (Cave: Kombination mit anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln oder Alkohol!).

Symptome
Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich – in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis – durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, Lethargie, undeutlichem Sprechen, motorischen Störungen und geistiger Verwirrung bis hin zu Bewusstlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression und Koma reichen können. Außerdem kann es zu Sehstörungen, Dystonie und Ataxie sowie auch zu „paradoxen" Reaktionen (Unruhezustände, Halluzinationen) kommen. Ernsthafte Spätkomplikationen sind selten, es sei denn, dass andere Arzneimittel und/ oder Ethanol gleichzeitig eingenommen wurden.

Maßnahmen
Bei der Therapie stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund: Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Magenspülung/ Gabe von Aktivkohle, Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

Erforderlichenfalls kann als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil verwendet werden.

Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Triazolam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05CD05

Triazolam ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit spannungs-, erregungs- und angstdämpfenden Eigenschaften sowie sedierenden und hypnotischen Effekten. Darüber hinaus zeigt Triazolam den Muskeltonus dämpfende und antikonvulsive Wirkungen.

Triazolam weist eine hohe Affinität zu den im Gehirn lokalisierten Benzodiazepin-Rezeptoren auf. Im Tierversuch wurde die maximale Rezeptorbindung schon 1 min nach i.v.-Applikation erreicht; nach 10 min nahm die Bindung stetig ab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Triazolam wird nach oraler Gabe gut (mindestens zu 85 %) und rasch resorbiert, dabei schwankt die lag-time zwischen 14 und 34 min. Die Anflutung von Triazolam erfolgt mit unterschiedlicher Geschwindigkeit bei starken interindividuellen Unterschieden. Die Resorptionshalbwertszeit liegt im Bereich von durchschnittlich 15 min (0,9 bis 107,1 min). Maximale Plasmakonzentrationen werden in der Regel nach oraler Einnahme von 0,25 mg Triazolam nach ca. 0,65 bis 2,3 h erreicht und betragen ca. 1,8 bis 3,9 ng/ml.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen beträgt durchschnittlich 1,068 l/kg und die Clearance 6,2 bis 6,8 ml/min/kg.

In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Triazolam rasch in die zerebrospinale Flüssigkeit übertritt, außerdem in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch. 75,3 bis 90,1 % der Substanz werden an Plasmaproteine gebunden; die Bindung an Albumin beträgt nur 49 %. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei starken inter- und intraindividuellen Schwankungen im Mittel zwischen 1,4 und 4,6 h (es sind keine therapeutisch relevanten Veränderungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bekannt; bei Patienten mit Leberzirrhose wurde jedoch eine deutliche Verlängerung der Plasmahalbwertszeit gemessen).

Biotransformation und Elimination
Die im Vergleich zur oralen Gabe erhöhte Bioverfügbarkeit nach sublingualer Applikation deutet auf einen First-Pass-Effekt bei Triazolam. Die Verbindung wird in der Darmschleimhaut und in der Leber schnell und in großem Umfang biotransformiert. Hauptmetabolite sind α-Hydroxytriazolam und 4-Hydroxytriazolam, die beide überwiegend als Glukuronide im Plasma auftreten. Beide Glukuronide werden mit einer Halbwertszeit von etwa 4 h aus dem Plasma eliminiert. 82 % einer oralen Triazolam-Dosis erschienen im Urin und 8 % in den Fäzes, überwiegend in Form der Glukuronide der beiden Hauptmetabolite.

Selbst nach einwöchiger Einnahme mit Tagesdosen zwischen 0,25 bis 0,5 mg kumuliert Triazolam auch bei älteren Patienten nicht. In pharmakokinetischer Hinsicht bestehen zwischen älteren und jungen Probanden keine signifikanten Unterschiede. Übergewichtige Probanden wiesen gegenüber normalgewichtigen eine deutlich erhöhte Halbwertszeit auf. Eine gleichzeitige Langzeitbehandlung mit Triazolam und Cimetidin erhöhte die Bioverfügbarkeit von Triazolam und verlängerte seine Halbwertszeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität mit einmaliger und wiederholter Gabe, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Gentoxizität und Karzinogenität
Triazolam zeigte kein mutagenes und DNA-schädigendes Potenzial *in vitro*. Langzeitstudien über zwei Jahre an Ratten bzw. Mäusen ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial bei oralen Triazolam-Dosen, die 1600-fach über der maximalen therapeutischen Tagesdosis von 0,25 mg beim Menschen lagen (basierend auf der Körperoberfläche).

Reproduktionstoxizität
Triazolam zeigte keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten bei oralen Dosen, die 200-fach über der maximalen humantherapeutischen Tagesdosis lagen (basierend auf der Körperoberfläche). In Studien zur embryo-fötalen Entwicklung zeigte Triazolam bei oralen Dosen, die 600-fach (Mäuse) bzw. 400-fach (Ratten) über der maximalen humantherapeutischen Tagesdosis lagen (basierend auf der Körperoberfläche) keine teratogenen Effekte. Nach oraler Gabe maternal-toxischer Triazolam Dosen traten jedoch bei Ratten vermehrte Post-Implantationsverluste und Fehlbildungen des fötalen Skeletts auf und es wurden bei Kaninchen bei Dosen, die 800-fach oberhalb der maximalen humantherapeutischen Tagesdosis lagen (basierend auf der Körperoberfläche) viszerale (Mikrophthalmie) und skeletale Fehlbildungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose; Docusat-Natrium; Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132); Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Maisstärke; Natriumbenzoat (Ph. Eur.) (E 211); hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PVC-Blisterstreifen verpackt.

Packungen mit 10 N 1 und 20 N 2 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

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

291.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Mai 1979
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Mai 2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt