

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Halcion® 0,25 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 0,25 mg Triazolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 72 mg Lactose, 0,15 mg Natriumbenzoat (E 211) und 0,07 mg Natrium (als Docusat-Natrium und Natriumbenzoat) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ovale, flache, blaue Tabletten mit Bruchrille auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Behandlung von schweren Schlafstörungen.

Benzodiazepine sind nur indiziert, wenn die Schlafstörungen schwer, beeinträchtigend oder stark belastend sind.

Halcion 0,25 mg - Tabletten werden bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Erzielung der bestmöglichen Wirkung empfiehlt sich eine individuelle Dosierung von Triazolam. Der Patient soll auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt werden. Dies gilt insbesondere für ältere oder geschwächte Personen.

Erwachsene

0,125 mg - 0,25 mg kurz vor dem Schlafengehen.

Eine Höchstdosierung von 0,5 mg Triazolam kann in Ausnahmefällen (therapieresistente Schlafstörungen, die nicht auf 0,25 mg ansprechen) nötig sein.

Ältere und/oder geschwächte Patienten

Die Therapie wird mit 0,125 mg Triazolam begonnen. Selten kann eine Steigerung auf 0,25 mg notwendig sein. Diese Dosis ist bei diesem Patientenkreis nicht zu überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Triazolam bei Kindern und Jugendlichen ist nicht belegt, daher wird die Anwendung von Halcion bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen wird die Dosis wie für ältere Patienten gewählt.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf Halcion nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette ist kurz vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer ist möglichst kurz zu halten. Die empfohlene Behandlungsdauer variiert zwischen einigen Tagen bis maximal 2 Wochen, mit der Ausschleichphase zusammen nicht länger als 4 Wochen. In bestimmten Fällen kann eine Überschreitung der empfohlenen Behandlungsdauer notwendig werden; dies hat jedoch nicht ohne eine erneute Überprüfung der Indikation zu erfolgen.

Das Absetzen erfolgt ausschleichend.

Es empfiehlt sich, die Patienten vor Therapiebeginn über die kurze Behandlungsdauer und über die Art der Dosisreduktion in der Ausschleichphase aufzuklären und sie über eventuelle Rebound-Effekte zu informieren, damit sie beim Auftreten dieser Symptome nicht zu sehr beunruhigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Triazolam oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine
- Myasthenia gravis
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schlafapnoesyndrom
- Schwere Leberfunktionsstörung

Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam und starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Nefazodon, und Efavirenz oder HIV-Proteaseinhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht alle Schlafstörungen bedürfen der Anwendung von Schlafmitteln. Schlafstörungen können Folgeerscheinungen körperlicher und seelischer Erkrankungen sein und durch gezielte Behandlung der Grundkrankheit behoben werden. Schlafmittel können die Voraussetzung für die Behandlung verbessern, beheben die Ursache der Schlafstörung aber nicht.

Benzodiazepine werden für die primäre Behandlung von psychotischen Erkrankungen nicht empfohlen.

Triazolam sollte vor allem für eine gelegentliche Kurzzeitbehandlung (im Allgemeinen maximal 7-10 Tage) von Schlafstörungen angewendet werden. Eine Anwendung über zwei Wochen hinaus erfordert eine vollständige Re-Evaluierung des Patienten.

Toleranz

Die hypnotische Wirkung von Benzodiazepinen kann nach einigen Wochen regelmäßiger Anwendung nachlassen.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Die Gefahr, eine Abhängigkeit zu entwickeln, steigt mit der Höhe der Dosis und Dauer der Anwendung; ebenso ist sie erhöht bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese.

Hat sich eine physische Abhängigkeit manifestiert, wird ein plötzliches Absetzen der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, extremen Angstgefühlen, Spannung, Unruhe, Verwirrtheit und Gereiztheit äußern. In schweren Fällen können Realitätsverlust, Persönlichkeitsverlust, Hyperakusis, Gefühllosigkeit und Kribbeln in den

Extremitäten, Überempfindlichkeit gegen Licht, Geräusche und körperlichen Kontakt, Halluzinationen und epileptische Anfälle auftreten.

Rebound-Schlaflosigkeit: Beim Absetzen der Behandlung kann ein vorübergehendes Syndrom mit den gleichen Symptomen der Indikation (Schlaflosigkeit), welche die Benzodiazepin-Therapie notwendig machte, in einer ausgeprägteren Form auftreten. Dies kann auch von anderen Reaktionen begleitet sein, einschließlich Stimmungsveränderungen, Angstzuständen oder Schlafstörungen und Unruhe. Da das Risiko von Entzugs- bzw. Rebound-Phänomenen bei abruptem Absetzen der Behandlung erhöht ist, wird eine stufenweise Reduktion der Dosis empfohlen.

Benzodiazepine werden mit mentalen Depressionen, die mit suizidalen Gedanken oder Suizidversuchen einhergehen können, in Zusammenhang gebracht. Diese treten selten und nicht vorhersehbar auf. Benzodiazepine sollten daher bei Patienten mit depressiven Symptomen oder mit Depression assoziierten Angstzuständen, sowie bei Patienten mit suizidaler Neigung nicht allein und nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Verschreibung der kleinsten verfügbaren Packungsgröße wird empfohlen.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesie hervorrufen, die meistens mehrere Stunden nach der Einnahme auftritt. Die Patienten sollten Halcion daher nur dann einnehmen, wenn sie 7-8 Stunden ungestört schlafen können.

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Unruhe, Agitation, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Rage, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangebrachtes Benehmen und andere Verhaltensstörungen können unter der Behandlung mit Benzodiazepinen auftreten. In solchen Fällen sollte die Therapie abgebrochen werden. Bei Kindern und älteren Patienten werden diese Ereignisse häufiger beobachtet.

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 ersten oder darauffolgenden Dosen von Sedativa bzw. Hypnotika einschließlich Triazolam einnahmen (siehe Abschnitt 4.8).

Opioid

Die gleichzeitige Anwendung von Halcion 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. Halcion, nur solchen Patienten vorbehalten, bei denen keine alternativen Behandlungsoptionen anwendbar sind. Wenn entschieden wird, Halcion zusammen mit Opioiden zu verordnen, müssen Dosierung 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 auch Abschnitt 4.5).

Alkohol und ZNS-dämpfende Substanzen

Benzodiazepine zeigen bei gleichzeitiger Anwendung mit Alkohol und ZNS-dämpfenden Substanzen eine additive Wirkung. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol und Halcion muss vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Halcion und ZNS-dämpfenden Substanzen ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

- Bei Patienten mit beeinträchtigter respiratorischer Funktion wurde gelegentlich von respiratorischer Depression und Apnoe berichtet.
Bei Patienten mit chronischer Insuffizienz der Atmungsorgane werden niedrigere Dosen empfohlen, da respiratorische Depression und Apnoe auftreten können.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Bei schwerer Leberfunktionsstörung sind Benzodiazepine kontraindiziert, da sie Enzephalopathie auslösen können.
- Da die Wirksamkeit und Sicherheit von Triazolam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht belegt ist, wird die Anwendung von Halcion in dieser Patientengruppe nicht empfohlen.
- Bei älteren und geschwächten Patienten ist Vorsicht geboten. Um bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit von Übersedierung, Schwindel oder Koordinationsstörungen möglichst niedrig zu halten, soll die Therapie mit 0,125 mg begonnen werden (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.
- Triazolam darf an Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese nur unter besonderer Vorsicht und Verwendung der kleinsten verfügbaren Packungsgrößen verschrieben werden.
- Halcion-Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- Dieses Arzneimittel enthält 0,15 mg Natriumbenzoat pro Tablette.
- 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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen treten insbesondere bei Substanzen auf, die wie Triazolam dem oxidativen Metabolismus unterliegen. Substanzen, die bestimmte hepatische Enzyme (insbesondere das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4) hemmen, können die Triazolam-Konzentration erhöhen und die Wirkung verstärken. Substanzen, die CYP3A4 induzieren, können die Konzentration von Triazolam verringern und dessen Aktivität herabsetzen. Daten aus klinischen und *in vitro* Studien mit Triazolam sowie aus klinischen Studien mit Arzneimitteln, die wie Triazolam metabolisiert werden, zeigen unterschiedlich starke Interaktionen sowie mögliche Wechselwirkungen zwischen Triazolam und einigen anderen Arzneimitteln. Je nach Schweregrad der Wechselwirkung und Art der vorhandenen Daten, werden folgende Empfehlungen abgegeben:

Kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam und starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol und Nefazodon ist kontraindiziert.

Azol-Antimykotika

Die gleichzeitige Verabreichung von Triazolam mit Antimykotika vom Azol-Typ wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol ist kontraindiziert. Die meisten Imidazol- und Triazol-Antimykotika hemmen konzentrationsabhängig das CYP3A4, das den Abbau mehrerer Benzodiazepine katalysiert. Die Bioverfügbarkeit von Triazolam war bei gleichzeitiger Behandlung mit Ketoconazol bzw.

Itraconazol auf das 22- bis 27-Fache erhöht, die Eliminationshalbwertszeit war von 3 Stunden auf 22 Stunden verlängert.

HIV-Proteaseinhibitoren

Wechselwirkungen zwischen HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und Triazolam sind komplex und zeitabhängig. Bei gleichzeitiger Verabreichung von HIV-Proteaseinhibitoren mit Triazolam und anderen oxidativ metabolisierten Benzodiazepinen ist mit einer verstärkten zentraldämpfenden und atemdepressiven Wirkung zu rechnen. Efavirenz hemmt den oxidativen Metabolismus von Triazolam und kann zu lebensbedrohlichen Effekten wie verlängerter Sedierung und Atemdepression führen. Es ist vorsichtshalber kontraindiziert. Ritonavir ist ebenfalls ein starker Hemmer der oxidativen Metabolisierung durch Hemmung der Isoenzyme CYP3A4, CYP2D6 und CYP2C9, kann zu extremer Sedierung, Herzrhythmusstörungen, Blutbildschäden und Atemlähmung führen. Eine kurzzeitige Behandlung mit niedrigen Ritonavir-Dosen führte zu einer massiven Beeinträchtigung der Triazolam-Clearance (weniger als 4% der Kontrollwerte), einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit und einer Zunahme der klinischen Effekte. Daher darf Ritonavir nicht mit Triazolam kombiniert werden. Dies gilt ebenso für die HIV-Proteaseinhibitoren Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir. Bei einer Behandlung mit HIV-Proteaseinhibitoren soll auf Benzodiazepine zurückgegriffen werden, die nicht dem oxidativen Metabolismus unterliegen.

Clozapin

In Einzelfällen ist es bei gleichzeitiger Gabe von Clozapin und Benzodiazepinen zu einem Herz-Kreislaufkollaps und Atemstillstand gekommen. Der verantwortliche Mechanismus ist unbekannt. Sollte eine gleichzeitige Gabe unvermeidlich werden, ist eine Überwachung der Vitalfunktionen angezeigt.

Nefazodon

Eine gleichzeitige Behandlung mit Triazolam und Nefazodon ist kontraindiziert.

Gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen

Makrolidantibiotika

Eine gleichzeitige Verabreichung von Erythromycin, Oleandomycin, Troleandomycin, Clarithromycin oder Telithromycin kann durch Hemmung der Isoenzyme 3A4 die sedative Wirkung von Triazolam deutlich verstärken und wird daher nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Makrolidantibiotika und Triazolam erforderlich ist, sollen die Patienten auf verstärkte Effekte beobachtet und die Dosis bei Bedarf reduziert werden.

Kalziumantagonisten

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Kalziumantagonisten wie Diltiazem oder Verapamil und Triazolam kann es zu einer Wirkungsverstärkung, insbesondere der sedativen Wirkung, durch Hemmung der Isoenzyme CYP3A4 kommen. Es wird empfohlen, die Dosis bei Bedarf zu reduzieren oder alternativ nicht oxidativ abgebaute Benzodiazepine zu verwenden.

Aprepitant

Es kommt - ebenfalls durch Hemmung des Isoenzym CYP3A4 - zu einer Wirkungsverstärkung. Eine Dosisreduktion von Triazolam kann erforderlich sein.

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin oder Sertralin können zu einer Wirkungsverstärkung von Triazolam durch Hemmung des Isoenzym CYP3A4 führen. Es wird empfohlen, die Dosis bei Bedarf zu reduzieren oder alternativ nicht-oxidativ abgebaute Benzodiazepine zu verwenden.

Vorsicht ist geboten bei

H2-Blocker insbesondere Cimetidin, Protonenpumpenblocker wie Omeprazol, orale Kontrazeptiva, Valproinsäure, Imatinib

Diese Substanzen können ebenfalls durch Hemmung des Isoenzym CYP3A4 zu einer Wirkungsverstärkung von Triazolam führen und sollten nur mit Vorsicht gemeinsam eingesetzt werden.

Rifampicin, Carbamazepin

Während einer Therapie mit Rifampicin oder Carbamazepin kann die Wirkung von Triazolam deutlich vermindert sein. Es kommt es zu einer Enzyminduktion von CYP3A4 durch Rifampicin und Carbamazepin.

Isoniazid

Triazolam und Isoniazid sollten nur mit Vorsicht gemeinsam angewendet werden.

ZNS-dämpfende Substanzen

Bei Kombination von Triazolam und ZNS-dämpfenden Substanzen ist Vorsicht geboten, da es zur verstärkten Sedierung oder Einschränkung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen kommen kann; dies beinhaltet Substanzen wie Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Opiate, Antiepileptika, Anästhetika und sedative Antihistaminika (siehe auch Abschnitt 4.4).

Opiode

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Sedativa wie Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen, wie z. B. Halcion, 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).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Opioid-Analgetika kann eine Verstärkung von euphorischen Gefühlen auftreten, die eine Erhöhung der psychischen Abhängigkeit bewirkt (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen und **Alkohol** kann eine Verstärkung des sedativen Effekts auftreten. Daher ist eine gleichzeitige Aufnahme von Alkohol und Halcion unbedingt zu vermeiden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von **Grapefruitsaft** zeigte sich eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Triazolam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Halcion soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Triazolam schwanger wird, ist sie über das Gefahrenpotential für den Fetus aufzuklären.

Die Daten zur Teratogenität von Benzodiazepinen 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.

Bei Neugeborenen, die am Ende des letzten Trimesters der Schwangerschaft oder während des Geburtsvorgangs Benzodiazepinen ausgesetzt waren, kann es zu Hypothermie, Hypotonie und mäßiggradiger Atemdepression (Floppy-infant-Syndrom) kommen. Diese Neugeborenen können in der Postnatalperiode Entzugssymptome entwickeln.

Darüber hinaus kann es bei Neugeborenen, deren Mütter im letzten Drittel der Schwangerschaft wiederholt Benzodiazepine eingenommen haben, zur Entwicklung einer physischen Abhängigkeit gekommen sein.

Stillzeit

Triazolam soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Triazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten angehalten werden, kein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, bis sichergestellt ist, dass keine Beeinträchtigung durch Schwindel und Benommenheit vorliegt.

Weiters können Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Konzentrationsfähigkeit und verminderte Muskelfunktionen die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Der Patient ist auf eine mögliche Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit aufmerksam zu machen. Dies gilt insbesondere für den Therapiebeginn. Bei nicht ausreichender Schlafdauer ist die Wahrscheinlichkeit einer reduzierten Aufmerksamkeit erhöht. Die sedative Wirkung von Triazolam kann durch Alkoholkonsum verstärkt werden.

Siehe auch Abschnitt 4.4.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die einer Ausweitung der pharmakologischen Aktivität entsprechen, wie Schläfrigkeit, Schwindel oder Amnesien, sind dosisabhängig. Ein Zusammenhang zwischen der Dosis und dem Risiko anderer Nebenwirkungen ist nicht klar erwiesen. Es empfiehlt sich jedenfalls die Therapie mit der niedrigsten wirksamen Dosis einzuleiten.

Die in nachstehender Tabelle erfassten Nebenwirkungen wurden mit folgenden Häufigkeiten beobachtet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA Organklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt</i>	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Angioödem, allergisches Ödem, Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Verwirrung, Schlaflosigkeit*
	<i>Nicht bekannt</i>	Aggressivität, Halluzinationen, Somnambulismus, anterograde Amnesien, Unruhe, Agitiertheit, Gereiztheit, Täuschung, Rage, Alpträume, Psychosen, unangebrachtes Benehmen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie, Kopfschmerzen
	<i>Gelegentlich</i>	Gedächtnisstörung
	<i>Nicht bekannt</i>	Synkopen, Sedierung, herabgesetzter Bewusstseinsgrad, Sprachstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksempfindungsstörungen

<i>Augenerkrankungen</i>	<i>Gelegentlich</i>	Sehbeeinträchtigung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	<i>Nicht bekannt</i>	Bei Patienten mit vorgeschädigten respiratorischen Funktionen: Atemdepression
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	<i>Selten</i>	Hautausschlag
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	<i>Selten</i>	Myasthenie
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	<i>Nicht bekannt</i>	Änderungen der Libido
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	<i>Nicht bekannt</i>	Stürzen

* Diese Nebenwirkungen wurden auch nach Markteinführung berichtet.

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

Bei einer Überdosierung mit Triazolam kann es zu Schläfrigkeit, undeutlichem Sprechen, mangelnder motorischer Koordination, Hypotonie, Atemdepression und Koma kommen. Schwerwiegende Folgen sind selten, solange nicht gleichzeitig andere Arzneimittel und/oder Alkohol eingenommen wurden.

Therapie

Die Therapie einer Überdosierung besteht primär in der Unterstützung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen. Eventuell kann eine Magenspülung mit Gabe von Aktivkohle unter Schutz der Atemwege erfolgen. Der Wert einer Dialyse wurde noch nicht festgestellt. Als Zusatztherapie für die Aufrechterhaltung der respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen im Zusammenhang mit der Überdosierung kann der Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate, ATC-Code: N05CD05

Halcion enthält das Triazolobenzodiazepin Triazolam, ein Hypnotikum mit kurzer Wirkungsdauer. Die Wirkung setzt ca. 20 Minuten nach der Einnahme ein. Bei wiederholter Gabe kumulieren weder Triazolam noch seine Metaboliten.

Triazolam bewirkt in therapeutischen Dosierungen weder signifikante respiratorische bzw. kardiovaskuläre Depressionen, noch Veränderungen im Wach-EEG. Es verkürzt die Einschlafzeit deutlich, verlängert die Schlafdauer und vermindert die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens, ohne dabei die Schlafstadien III, IV und die REM-Phase nennenswert zu beeinträchtigen. Letztere wird allerdings deutlich später erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme wird Triazolam rasch resorbiert. Der Spitzenplasmawert nach einer Einzeldosis ist nach $1,5 \pm 0,7$ Stunden erreicht.

Verteilung

Triazolam wird zu 89% an Plasmaproteine gebunden.

Elimination

Triazolam und dessen Metaboliten, die nach Konjugation mit Glucuronsäure inaktiv sind, werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Unverändertes Triazolam ist im Urin nur in Spuren nachweisbar.

Die Exkretion scheint biphasisch zu verlaufen.

Die durchschnittliche Plasma-Halbwertszeit beträgt $2,7 \pm 0,5$ Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Wirkungen wurden nur in Dosierungen, welche die Maximaldosis beim Menschen überschreiten, beobachtet. Sie besitzen geringe Relevanz für die klinische Anwendung.

Kanzerogenese

In einer 24-monatigen Studie mit Triazolam wurden bei Ratten oder Mäusen unter Dosierungen, die mindestens dem 800-Fachen der maximalen täglichen Humandosis von 0,5 mg entsprachen, keine Hinweise auf kanzerogenes Potenzial beobachtet.

Mutagenese

Triazolam war in dem in vitro Ames Bakterienrückmutationstest nicht mutagen und es wurde keine DNA-Schädigung in einem in vitro alkalischen Elutionstest in Fibroblastzellen der Lunge von chinesischen Hamstern beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

In einer Reproduktionsstudie über eine Generation wurde Triazolam an Ratten in Dosen bis zu 5 mg/kg/Tag (das mindestens 100-Fache der maximalen täglichen Humandosis) mit dem Futter verabreicht. Weibliche Ratten erhielten die Dosis über 14 Tage vor der Kohabitation, während der Trächtigkeit und bis 21 Tage nach dem Gebären. Männliche Tiere erhielten die Dosis über 60 Tage vor der Kohabitation. Bei keiner einzigen Dosis zeigten sich Auswirkungen auf die Paarung oder Fertilität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Docusat-Natrium, Magnesiumstearat, Maisstärke, 0,15 mg Natriumbenzoat (Konservierungsmittel, E-211) und Indigocarmin-Aluminium-Salz (Farbstoff, E-132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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

Kunststoff/Aluminium Blisterpackungen
Packungen mit 10 oder 100 (10 Blisterstreifen x 10) Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.. 1-17546

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. März 1984
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

08/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

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