

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Halcion 0,125 mg tabletter

Halcion 0,25 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller triazolam 0,125 respektive 0,25 mg.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 72 mg/tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Utseende:

Tabletter 0,125 mg är violetta, 8,0x5,7 mm, märkta Upjohn 10.

Tabletter 0,25 mg är ljusblå, 8,0x5,7 mm, med brytskåra och märkta Upjohn 17.

0,25 mg: Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfälliga och kortvariga sömnbesvär.

Understödjande terapi, under begränsad tid, vid behandling av kroniska sömnbesvär.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna: 0,125 mg vid sänggåendet. Dosen ska individualiseras och kan vid behov ökas till 0,25-0,5 mg. Dosen 0,5 mg ska endast användas i de fall då patienten ej svarar på lägre dos och den bör ej överskridas.

Äldre: dosen 0,25 mg ska endast användas i de fall då patienten ej svarar på lägre dos och den bör ej överskridas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Halcion för barn under 18 år har inte fastställts.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Triazolam är även kontraindicerat hos patienter med myasthenia gravis, svår andningsinsufficiens, sömnapné syndrom samt vid grav leverinsufficiens.

Samtidig administrering av triazolam med ketokonazol, itrakonazol, nefazodon, efavirenz samt HIV-proteashämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Sömnsvårigheter kan bero på psykisk eller somatisk sjukdom. Längre tids sömnsvårigheter bör därför utredas med avseende på detta.

Behandling med sömnmedel bör vara tillfällig eller intermittent. Minst 2-3 dagars intervall mellan dosering rekommenderas för att minska risken för dålig sömnkvalité (insomnia).

Triazolam bör främst användas för kortvarig behandling av insomni vid enstaka tillfällen, i allmänhet i upp till 7–10 dagar. För användning i mer än två veckor ska en ny fullständig utvärdering av patienten göras.

Generellt bör försiktighet iakttas vid behandling av äldre, försvagade patienter, patienter med nedsatt lever- och njurfunktion, myasthenia gravis, respiratorisk insufficiens, nedsatt allmäntillstånd eller vid behandling av missbrukare. Hos patienter med nedsatt andningsfunktion har fall av andningsdepression och apné rapporterats.

Bensodiazepiner ger en additiv effekt vid samtidigt intag med alkohol eller andra CNS-depressiva. Bör inte intas i kombination med alkohol. Triazolam bör användas med försiktighet i kombination med CNS-depressiva läkemedel (se avsnitt 4.5). Bensodiazepiner bör användas med yttersta försiktighet hos patienter med alkohol- eller läkemedelsmissbruk i anamnesen.

Hos äldre och/eller försvagade patienter rekommenderas att behandlingen med triazolam initieras med en dos på 0,125 mg, för att minska risken för översedering, yrsel eller nedsatt koordinationsförmåga (se avsnitt 4.2).

Triazolam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år, på grund av brist på data med avseende på effekt och säkerhet.

Även om bensodiazepiner inte är depressionsframkallande kan de vara associerade med depression, med eller utan självmordstankar eller självmordsförsök. Detta inträffar sällan och på ett oförutsägbart sätt. Därför bör bensodiazepiner ges med försiktighet till patienter som visar tecken på depressiva besvär eller där suicidrisk kan förekomma. Antalet förskrivna doser till dessa patienter bör begränsas.

Beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till ett fysiskt och psykiskt beroende av dessa medel. Risken är mer uttalad hos patienter under långtidsbehandling eller vid höga doser, speciellt hos predisponerade patienter med tidigare alkoholism, drogmissbruk, personlighetsstörning eller annan allvarlig psykisk störning i anamnesen. För att minimera risken för beroende, ska bensodiazepiner förskrivas endast efter noggrant övervägande av indikationen, och för kortast möjliga tid. Nödvändigheten av fortsatt behandling bör prövas noggrant.

Tolerans

Vid upprepad användning i några veckor kan den hypnotiska effekten hos bensodiazepiner försämrans.

Utsättningssymtom

Om ett fysiskt beroende uppstår kan ett abrupt avslutande av behandlingen leda till utsättningssymtom. Dessa kan yttra sig som huvudvärk, muskelvärk, extrem oro, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. I svåra fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Rebound-fenomen i form av sömnlöshet

Rebound-fenomen är ett övergående syndrom som kan inträffa vid behandling med benzodiazepiner där de symptom som ledde till behandlingen med benzodiazepiner återkommer i en svårare form när behandlingen sätts ut. Detta syndrom kan åtföljas av andra reaktioner, såsom humörförändringar, ångest eller sömnstörningar och rastlöshet. Eftersom risken för utsättningssymtom eller rebound-fenomen är större efter abrupt avbrott av behandlingen, rekommenderas en gradvis minskning av dosen.

Amnesi

Bensodiazepiner kan utlösa anterograd amnesi. Tillståndet inträffar oftast flera timmar efter intag av läkemedlet och för att minska risken för detta bör patienten försäkra sig om att ha möjlighet till 7-8 timmars ostörd sömn.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställning, raseri, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra negativa beteendeeffekter är kända för att uppträda vid användning av bensodiazepiner. Skulle sådana reaktioner inträffa ska behandlingen med läkemedlet sättas ut. Dessa effekter uppträder främst hos barn och äldre.

Komplexa sömnrelaterade incidenter såsom "sömnkörning" (dvs. att köra bil utan att vara i fullt vaket tillstånd efter intag av sömnmedel och lugnande medel, med amnesi rörande incidenten) har rapporterats hos patienter som inte är fullt vakna efter att ha tagit sömnmedel och lugnande medel, inkluderande triazolam. Dessa och andra sömnrelaterade incidenter kan uppträda när sömnmedel och lugnande medel, inkluderande triazolam, tas som enda läkemedel, vid terapeutiska doser. Alkohol och andra CNS-dämpande medel tillsammans med sömnmedel och lugnande medel förefaller öka risken för sådant beteende, likaså användande av doser av sömnmedel och lugnande medel som överstiger den maximala rekommenderade. På grund av risken för den enskilda patienten och samhället skall utsättande av sömnmedel och lugnande medel allvarligt övervägas hos patienter där sådana incidenter har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Allvarliga anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner, inkluderande sällsynta dödsfall orsakade av anafylaxi, har rapporterats hos patienter som fått triazolam. Fall av angioödem involverande tunga, glottis eller larynx har rapporterats hos patienter efter intag av den första

eller efterföljande doser av sömnmedel och lugnande medel, inkluderande triazolam (se avsnitt 4.8).

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner kan uppträda när triazolam administreras tillsammans med läkemedel som påverkar dess metabolism. Substanser som hämmar vissa leverenzym (i synnerhet cytokrom P450 3A4) kan öka koncentrationen av triazolam och förstärka dess aktivitet. Data från kliniska studier med triazolam, *in vitro*-studier med triazolam och kliniska studier med läkemedel som metaboliseras på ett liknande sätt som triazolam visar på en varierande grad av interaktioner och möjliga interaktioner mellan triazolam och ett antal andra läkemedel.

Följande kombinationer med triazolam är kontraindicerade:

Itrakonazol

Eftersom triazolam metaboliseras av samma enzym som midazolam (cytokrom P450 3A4) kan man misstänka att dess metabolism också hämmas av itrakonazol med risk för kraftigt förstärkta effekter.

Ketokonazol

Triazolam metaboliseras av cytokrom P450 3 A4 som hämmas av ketokonazol. En fallrapport beskriver potentiering och förlängning av triazolams hypnotiska effekt efter samtidig behandling med ketokonazol. I en experimentell studie minskade ketokonazol triazolams clearance 9-faldigt.

Nefazodon

Nefazodon hämmar CYP3A4-medierad metabolism av triazolam, vilket resulterar i en fyrdubbling av dess plasmakoncentration.

Efavirenz

Efavirenz hämmar triazolams oxidativa metabolism och kan orsaka livshotande effekter som t.ex. förlängd sedering och andningsdepression. Som en försiktighetsåtgärd är samtidig behandling därför kontraindicerad.

Ritonavir

Interaktioner mellan triazolam och HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) är komplexa och tidsberoende. Korttidsanvändning av låga doser ritonavir ger kraftig minskning av clearance för triazolam (till mindre än 4 % av kontrollvärdet) med förlängd halveringstid i eliminationsfasen och förstärkt klinisk effekt. Samtidig administrering av triazolam med HIV-proteashämmare är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Följande kombinationer med triazolam bör undvikas eller kräver dosanpassning:

Flukonazol

I perorala doser på 100-200 mg hämmar flukonazol metabolismen av triazolam med förhöjda plasmakoncentrationer och förstärkta och förlängda effekter av triazolam som följd. Vid dosen 250 mg flukonazol dubblas plasmakoncentrationen av triazolam.

Samtidig administrering av triazolam med antiepileptika av azoltyp rekommenderas inte.

Rifampicin och karbamazepin

Rifampicin och karbamazepin förorsakar en CYP 3A4-induktion med en drastiskt minskad biologisk tillgänglighet och utebliven effekt av triazolam som resultat. Patienterna bör ställas om på alternativa hypnotika som främst elimineras som glukuronider.

Cimetidin eller makrolidantibiotika som t.ex. erytromycin, klaritromycin och troleandomycin.

Erytromycin minskar metabol clearance av triazolam med ca 50%, möjligen med förstärkta effekter och minskat dosbehov som följd. Försiktighet bör iakttas och dosreducering övervägas när triazolam administreras i kombination med cimetidin eller makrolidantibiotika som t.ex. erytromycin, klaritromycin och troleandomycin.

Diltiazem, verapamil, isoniazid, fluvoxamin/paroxetin

I dosen 60 mg x 3 oralt orsakar diltiazem en fördubbling av plasmakoncentrationen och halveringstiden av triazolam. Samma effekt förväntas av verapamil. Isoniazid kan hämma oxidationen av triazolam med förlängd halveringstid och minskat clearance som följd. Fluvoxamin/Paroxetin hämmar metabolismen i levern vilket sannolikt ökar koncentrationen av triazolam i plasma.

Försiktighet bör iakttas när triazolam administreras i kombination med isoniazid, fluvoxamin, sertralin, paroxetin, diltiazem och verapamil.

Perorala antikonceptionsmedel och imatinib

Perorala antikonceptionsmedel och imatinib kan förstärka de kliniska effekterna av triazolam på grund av hämningen av CYP3A4-isoenzymet. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig användning med triazolam.

Aprepitant

De kliniska effekterna kan förstärkas vid samtidig användning med triazolam, på grund av hämningen av enzymet CYP3A4. Triazolamdosen kan behöva reduceras på grund av denna interaktion.

Alkohol och CNS-depressiva läkemedel

Bensodiazepiner ger en additiv effekt vid samtidigt intag av alkohol eller andra CNS-depressiva. Triazolam bör inte intas i kombination med alkohol och ska användas med försiktighet i kombination med CNS-depressiva läkemedel. Den CNS depressiva effekten kan öka vid samtidig användning med antipsykotiska läkemedel (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva läkemedel, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sedativa antihistaminer. Vid narkotiska analgetika kan eufori också förstärkas och leda till att det psykiska beroendet ökar (se avsnitt 4.4).

Övriga interaktioner med triazolam vars kliniska betydelse inte är fastställd:

Ranitidin

Biotillgängligheten av triazolam ökar med ca 30 % vid samtidig administrering av ranitidin, möjligen med förstärkta effekter som följd.

Ökad biotillgänglighet av triazolam har visats vid samtidigt intag av grapefruktjuice

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Uppgifter om teratogenicitet och effekter på postnatal utveckling och beteende efter behandling med bensodiazepiner är motsägande. Det finns belägg från vissa tidiga studier med andra läkemedel i bensodiazepinklassen att *in utero* exponering kan orsaka missbildningar. Senare studier av läkemedel ur bensodiazepinklassen har inte gett klara belägg för någon typ av defekt. Triazolam passerar placenta och ackumuleras hos fostret och barn som exponeras för bensodiazepiner under tredje trimestern i graviditeten eller under förlossningen har rapporterats uppvisa antingen uttalad hypotoni eller neonatala utsättningssymtom. I djurstudier har tillförsel av bensodiazepiner under dräktigheten givit upphov till gomspalt, CNS-missbildningar och kvarstående beteenderubbningar hos avkomman. Under graviditet bör därför bensodiazepiner ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret. Om triazolam används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med triazolam ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Uppgifter om triazolam passerar över i modersmjölk är otillräckliga för att bedöma risken för barnet. Användning under amningsperioden rekommenderas därför inte.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Halcion kan reaktionsförmågan kraftigt nedsättas. Vid otillräcklig mängd sömn ökar dessutom risken för sänkt uppmärksamhet. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. Patienterna bör rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner under behandlingen förrän det har fastställts att de inte drabbas av dåsighet eller yrsel under dagtid.

4.8 Biverkningar

Dåsighet dagen efter uppträder hos cirka 8% av patienterna vid den högsta rekommenderade dosen (0,5 mg), och hos cirka 6% vid dosen 0,25 mg. Dåsigheten uppträder initialt och minskar vanligen efter några dagars behandling.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>					
					Anafylaktisk chock,

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
					anafylaktoid reaktion, angioödem, allergiskt ödem, överkänslighet (se avsnitt 4.4)
<i>Psykiska störningar</i>					
		Förvirringstillstånd, insomni*			Aggression, hallucinationer, sömngång, anterograd amnesi, rastlöshet, agitation, irritabilitet, vanföreställning, raseri, mardrömmar, psykoser, olämpligt beteende (se avsnitt 4.4)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>					
	Somnolens, yrsel, ataxi, huvudvärk	Försämrat minne			Synkope, sedering, sänkt medvetandegrad, talstörningar, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi
<i>Ögon</i>					
		Nedsatt syn			
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>					
					Hos patienter med nedsatt andningsfunktion: andningsdepression
<i>Hud och subkutan vävnad</i>					
			Utslag		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>					
			Myasteni		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>					
					Förändrad libido
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</i>					
					Fallolyckor

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens
* Dessa biverkningar har även inträffat efter marknadsintroduktionen.					

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet har godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Förstärkning av de farmakologiska effekterna såsom dåsigheit, koma, nedsatt andningsfunktion, ataxi, yrsel, dysartri, muskelsvaghet, somnolens och medvetslöshet kan uppträda, men även paradoxala reaktioner som agitation, aggressivitet och hallucinationer. Allvarlig sequela är sällsynt, såvida inte andra läkemedel och/eller alkohol intas samtidigt. Oro och hallucinos är vanligare än för övriga bensodiazepiner. Eventuellt mydriasis eller mios. Risk för andningsdepression och apné, eventuellt blodtrycksfall. Takykardi och bradykardi finns beskrivet. Hypotermi. Illamående och kräkningar. Eventuellt transaminasstegring.

Toxicitet

Doser om 4-30 mg triazolam har givit letala intoxicationer. 0,25–0,5 mg till 3-åringar gav lindrig intoxication. 1,25 mg till vuxen gav lindrig, 2 mg till 14-åring och 2,5 mg till vuxen gav efter ventrikeltömning måttlig, 4-5 mg till vuxna gav allvarlig intoxication. Äldre personer är speciellt känsliga. Observera att samtidig förtäring av alkohol avsevärt förstärker toxiska effekter av bensodiazepiner.

Behandling

Vid överdosering ges primärt understödande behandling av andningsvägarna och hjärtkärlfunktionen. Värdet av dialys har inte fastställts.

Om befogat – ventrikeltömning eller kol. Vid eventuellt blodtrycksfall ges intravenös vätsketillförsel och i svåra fall (ovanligt) inotropiskt stöd. Kontrollerad andning vid behov. I de flesta fall är symptomatisk behandling tillräcklig. Flumazenil reverserar de centralnervösa effekterna och är indicerat främst vid allvarlig bensodiazepinförgiftning för att undvika intubation och respiratorvård. Flumazenil kan även reversera paradoxala reaktioner som oro, agitation och hallucinos. Till vuxna ges 0,3 mg intravenöst, därefter vid behov upprepade doser med en minuts mellanrum tills effekt erhålles. (Ofta räcker 2-3 doser och totalt ges i regel ej mer än 2 mg). OBS! Effektdurationen är kortare än för bensodiazepinderivat varför kontinuerlig infusion kan vara av värde, förslagsvis 0,3-1 mg/tim (för dosering till barn

kontakta Giftinformationscentralen). Flumazenil kan ibland vara olämpligt att ge, t.ex. till epileptiker och vid vissa blandintoxikationer t.ex. med substanser som kan ge kramper.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Sömnmedel och lugnande medel, bensodiazepinderivat
ATC-kod: N05CD05

Triazolam är en bensodiazepin med en triazolo-ring i strukturen. Triazolam binds till bensodiazepin-receptorer och ger en potentiering av GABA-systemet. Triazolam har en snabbt insättande sedativ och hypnotisk effekt. Medlet förkortar insomningstiden, ökar sömndurationen samt minskar antalet uppvaknanden. Triazolam minskar ej den totala REM-sömntiden. Toleransutveckling är ovanlig vad gäller den hypnotiska effekten av triazolam.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den biologiska tillgängligheten av triazolam är cirka 60 %. Samtidigt födointag fördröjer absorptionen av triazolam men utan att påverka den absorberade mängden. Maximal plasmakoncentration uppnås 1-2 timmar efter intag. Plasmanivåerna är proportionella mot den givna dosen, men halt/effekt-sambandet är inte helt klarlagt. Proteinbindningsgraden för triazolam är 80-90%, clearance cirka 3 ml/min/kg och distributionsvolymen cirka 0,7 liter/kg. Triazolam ger ingen eller endast ringa enzyminduktion. Triazolam genomgår en omfattande metabolism i levern, främst genom hydroxylering till alfa-hydroxi-triazolam och 4-hydroxi-triazolam. Dessa metaboliter glukuronideras innan de utsöndras i urinen. Halveringstiden för triazolam är 2-4 timmar i eliminationsfasen. Huvudmetaboliterna förekommer i låga nivåer och har korta halveringstider, varför de inte nämnvärt bidrar till den farmakologiska effekten. Halveringstiden är förlängd vid nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, magnesiumstearat, dokusatnatrium, vattenfri kolloidal kiseldioxid, natriumbenzoat, indigokarmin (färgämne E 132).

I tablett 0,125 mg ingår dessutom erytrosin (färgämne E 127).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 tabletter i tryckförpackning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
191 90 Sollentuna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter 0,125 mg: 10484
Tabletter 0,25 mg: 10485

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 december 1986
Datum för den senaste förnyelsen: 01 januari 2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2014-07-31