

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Halcion 0,25 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg triatsolaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 72 mg laktoosimonohydraattia yhdessä tabletissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,15 mg natriumbentsoaattia (E 211) yhdessä tabletissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Soikea, vaaleansininen tabletti, jossa on jakouurre ja merkintä 'Upjohn 17'. Koko on noin 5,7 x 7,9 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tilapäinen, lyhytaikainen ja toimintakykyä häiritsevä unettomuus, joka ilmenee ensisijaisesti nukahtamisvaikeuksina.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Triatsolaamin annostus on määriteltävä yksilöllisesti hyödyllisen maksimitehon saavuttamiseksi ja merkittävien haittavaikutusten välttämiseksi. Etenkin iäkkäille ja huonokuntoisille potilaille suositellaan määrittämään pienin tehokas annos.

Riippuvuuden riski voi lisääntyä annoksen kasvaessa ja hoidon keston pidentyessä, joten on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja mahdollisimman lyhyttä hoitoaikaa, ja jatkohoidon tarvetta pitää arvioida usein (ks. kohta 4.4).

Triatsolaamin käytön äkillinen lopettaminen tai annoksen nopea pienentäminen jatkuvan hoidon jälkeen voi edistää vieroitusreaktioiden ilmaantumista. Vieroitusreaktiot voivat olla henkeä uhkaavia. Vieroitusreaktioiden riskiä voidaan pienentämällä annosta asteittain tai lopettamalla triatsolaamihoito asteittain (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

Suositusannos useimmille aikuispotilaille on 0,125–0,25 mg ennen nukkumaanmenoa.

0,5 mg:n annosta tulee käyttää vain poikkeustapauksissa, koska annoksen suurentaminen suurentaa myös haittavaikutusten riskiä.

Iäkkäille ja/tai heikkokuntoisille potilaille suositellaan aloitusannokseksi 0,125 mg, jotta mahdollisia haittavaikutuksia, kuten liiallista sedaatiota, huimausta ja heikentynyttä koordinaatiokykyä, esiintyisi mahdollisimman vähän.

0,25 mg:n annosta tulee käyttää vain potilailla, joilla tätä pienempi annos ei ole ollut riittävä. 0,25 mg:n annosta näillä potilailla ei pidä ylittää. Kuten kaikessa lääkityksessä, hoidossa tulee käyttää pienintä vaikuttavaa annosta.

#### *Pediatriset potilaat*

Triatsolaamin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

*Käyttö kielen alla:* Edellä mainittuja annostusohjeita noudattaen Halcion-tabletteja voi käyttää kielen alla, jolloin vaikutus voi alkaa hieman nopeammin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (triatsolaami), bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Triatsolaami on myös vasta-aiheinen potilaille, joilla on myasthenia gravis, vaikea hengitysvajaus, uniapneaoireyhtymä tai vaikea maksan vajaatoiminta. Valmistetta ei saa käyttää unettomuuden ensisijaisena hoitona psykoosissa eikä vaikeassa masennuksessa. Näissä tapauksissa perussairaus on hoidettava ensin.

Triatsolaamin samanaikainen anto vahvojen CYP 3A:n estäjien kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin, nefatsodonin ja efavirensin tai HIV proteaasin estäjien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Hyvin lyhytvaikutteisia bentsodiatsepiiniryhmän unilääkkeitä, kuten triatsolaamia, tulisi ensisijaisesti määrätä vain tarvittaessa ja vain ohimenevään toimintakykyä hähtaavaan unettomuuteen, ellei lääkäri ole tutkinut potilasta uudelleen ja todennut jatkohoidon tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Hengityslamaa ja hengityskatkoja on raportoitu harvoin potilailla, joiden hengitystoiminta on heikentynyt.

Bentsodiatsepiineja on käytettävä erittäin varoen potilaille, joilla on aiempaa alkoholin liikakäyttöä tai lääkkeiden väärinkäyttöä.

Triatsolaamia on käytettävä varoen, kun sitä annetaan samanaikaisesti keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

#### *Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit:*

Halcion-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Halcion-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Halcion-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen (ks. myös yleiset annossuosituksot kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

#### Toleranssi

Bentsodiatsepiinien nukuttava vaikutus saattaa jonkin verran heikentyä, kun niitä käytetään muutaman viikon ajan toistuvasti.

#### Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen näille valmisteille. Kun triatsolaamia käytetään suositusannoksina lyhytaikaisesti, riippuvuuden kehittymisriski on pieni. Kuten kaikilla bentsodiatsepiineilla, riippuvuusriski suurenee suuremmilla annoksilla ja pitkäaikaiskäytössä etenkin potilailla, joilla on taipumusta lääkkeiden väärinkäyttöön tai alkoholin liikakäyttöön.

Triatsolaami on tarkoitettu lähinnä tilapäisen unettomuuden lyhytaikaiseen hoitoon, yleensä pisimmillään 7–10 vuorokautta. Yli kaksi viikkoa kestävä hoito edellyttää potilaan kokonaistilanteen arvioimista uudelleen.

#### Vieroitusreaktiot

Kun riippuvuus on kehittynyt, hoidon äkillisestä lopettamisesta tai annoksen nopeasta pienentämisestä aiheutuu vieroitusoireita, jotka voivat olla henkeä uhkaavia. Ne voivat vaihdella lievistä dysforiasta, unettomuudesta ja päänsäryistä vakavaan oireyhtymään, johon voi liittyä lihassärkyä, vatsa- ja lihaskrampeja, oksentelua, hikoilua, vapinaa, kouristuksia, äärimmäisen vaikeaa ahdistuneisuutta, jännittyneisyyttä, levottomuutta, sekavuutta ja ärtyvyyttä. Vaikeampiasteisia akuutteja vieroitusoireita ja -löydöksiä, mukaan lukien henkeä uhkaavia reaktioita, ovat olleet derealisaatio, depersonalisaatio, kuulon herkistyminen, raajojen tunnottomuus ja kihelmöinti, valo-, melu- ja kosketusyliherkkyys, hallusinaatiot, delirium tremens, masennus, mania, psykoosi tai epileptiset kohtaukset ja itsetuhoisuus.

#### Rebound-unettomuus

Rebound-unettomuus on ohimenevä oireyhtymä, jossa bentsodiatsepiinien käyttöön johtaneet oireet (unettomuus) palaavat hoidon päättyessä alkuperäistä voimakkaampina. Siihen voi liittyä muita oireita, kuten mielialan vaihtelu, ahdistuneisuus tai unihäiriöt ja levottomuus. Koska vieroitusoireiden/rebound-ilmion todennäköisyys kasvaa, jos hoito lopetetaan äkillisesti, suositellaan annoksen pienentämistä vähitellen.

#### Lääkkeiden väärinkäyttö

Lääkkeiden väärinkäyttö on bentsodiatsepiineihin liittyvä tunnettu riski, joten potilaita pitää seurata sen mukaisesti triatsolaamihoidon aikana. Bentsodiatsepiineja voidaan käyttää päihtymistarkoitukseen. Bentsodiatsepiinien yhteydessä on raportoitu yliannokseen liittyviä kuolemia, kun niitä on väärinkäytetty yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien opioidien, toisten bentsodiatsepiinien, alkoholin ja/tai huumeiden, kanssa. Nämä riskit pitää huomioida, kun triatsolaamia määrätään tai toimitetaan potilaalle. Näiden riskien vähentämiseksi on käytettävä pienintä tehokasta annosta, ja potilaita pitää kehottaa säilyttämään lääkkeet asianmukaisesti ja hävittämään käyttämättä jäävä lääke, jotta estetään sen käyttö päihtymistarkoitukseen (esim. ystävät ja sukulaiset).

### Mielenterveyshäiriöt

Vaikka bentsodiatsepiinit eivät aiheuta masennusta, niiden käyttöön voi liittyä masentuneisuutta, jonka yhteydessä saattaa esiintyä tai ei esiinny itsemurha-ajatuksia tai varsinaisia itsemurhayrityksiä. Tätä tapahtuu harvoin ja ennalta aavistamatta. Triatsolaamia on sen vuoksi käytettävä varoen ja lääkettä määrättävä kerralla vain vähän potilaille, joilla on masentuneisuushäiriön tai itsemurhataipumuksen oireita ja merkkejä.

Unettomuus voi olla mielenterveyshäiriön tai muun sairauden oire, jolloin syynmukainen hoito saattaa olla tarpeen. Mielenterveyshäiriön tai muun sairauden mahdollisuus on aina poissuljettava ennen oirenmukaisen unettomuuden hoidon aloittamista.

### Muistamattomuus

Bentsodiatsepiinit saattavat aiheuttaa anterogradista muistamattomuutta. Sitä ilmenee useimmiten useiden tuntien kuluttua valmisteen ottamisesta ja riskin vähentämiseksi potilaan on sen vuoksi varmistettava, että hän voi nukkua keskeytyksettä 7–8 tunnin ajan lääkkeen ottamisesta.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäitä ja heikkokuntoisia potilaita.

Iäkkäille ja/tai heikkokuntoisille potilaille suositellaan triatsolaamin aloitusannokseksi 0,125 mg, jotta liiallista sedaatiota, huimausta ja heikentynyttä koordinaatiokykyä esiintyisi mahdollisimman vähän. Muille aikuisille suositeltu annos on 0,25 mg (ks. kohta 4.2). Koska triatsolaami voi aiheuttaa sedaatiota (tokkuraisuutta, uneliaisuutta, huimausta, ataksiaa ja/tai koordinaatiokyvyn häiriöitä) ja keskushermostolamaa, potilailla, etenkin iäkkäillä, on suurempi kaatumisriski.

Triatsolaamin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

### Psyykkiset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käyttöön tiedetään liittyvän reaktioita, kuten levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyvyys, aggressiivisuus, harhaluulot, raivokohtaukset, painajaiset, hallusinaatiot, psykoosit, epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen ja muut käyttäytymishäiriöt. Jos tällaisia vaikutuksia ilmenee, valmisteen käyttö on lopetettava. Vaikutukset ovat todennäköisempiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Monimutkaisia unikäyttäytymiseen liittyviä tapahtumia, kuten "auton ajaminen unessa" (sedatiivishypnoottisen lääkkeen ottamisen jälkeen tapahtuva auton ajaminen, kun potilas ei ole täysin hereillä ja muistamattomuus tapahtuman suhteen), on ilmoitettu potilailla, jotka ovat ottaneet sedatiivishypnoottista lääkettä, mukaan lukien triatsolaamia, eivätkä sen jälkeen ole olleet täysin hereillä. Näitä ja muita monimutkaisia unikäyttäytymiseen liittyviä tapahtumia voi ilmetä sedatiivishypnoottisten lääkkeiden, mukaan lukien triatsolaamin, käytön yhteydessä, kun niitä käytetään ainoana lääkkeenä hoitoannoksilla. Alkoholien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden käyttö sedatiivishypnoottisten lääkkeiden kanssa, kuten myös sedatiivishypnoottisten lääkkeiden käyttö suositellun maksimiannoksen ylläviillä annoksilla, näyttää lisäävän tällaista käyttäytymistä. Potilaalle ja yhteiskunnalle aiheutuvien riskien vuoksi sedatiivishypnoottisten lääkkeiden käytön lopettamista on vakavasti harkittava potilailla, jotka ilmoittavat tällaisista tapahtumista (ks. kohta 4.8).

### Anafylaktiset reaktiot

Triatsolaamia saaneilla potilailla on ilmoitettu vakavia anafylaktisia ja anafylaktoideja reaktioita, mukaan lukien harvinaisia kuolemaan johtaneita anafylaksitapauksia. Kielen, äänihuulten tai kurkunpään angioedeematapauksia on ilmoitettu, kun potilas on ottanut ensimmäisen tai myöhemmän annoksen sedatiivishypnoottista lääkettä, mukaan lukien triatsolaamia (ks. kohta 4.8).

#### Apuaineet

Halcion sisältää natriumbentsoaattia (E 211) (ks. kohta 2).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,25 mg tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Bentsodiatsepiinit aiheuttavat additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen, mukaan lukien hengityslaman, kun niitä käytetään samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa ei suositella. Keskushermostoa lamaava vaikutus saattaa voimistua, kun triatsolaamia käytetään samanaikaisesti psykoosilääkkeiden (neuroleptien), unilääkkeiden, anksiolyyttien/sedatiivien, masennuslääkkeiden, narkoottisten kipulääkkeiden, epilepsialääkkeiden, anesteettien tai sedatiivisten antihistamiinien kanssa. Narkoottisten kipulääkkeiden aiheuttama euforia saattaa myös voimistua, mikä johtaa psyykkisen riippuvuuden lisääntymiseen (ks. kohta 4.4).

#### Opioidit:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Halcion-valmisteiden, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia voi esiintyä, kun triatsolaamia annetaan samanaikaisesti sen metaboliaa häiritsevien lääkkeiden kanssa. Tiedetyt maksaentsyymien (erityisesti sytokromi P450 3A4:n) toimintaa estävät yhdisteet saattavat suurentaa triatsolaamipitoisuuksia plasmassa ja voimistaa triatsolaamin vaikutusta. Yhdisteet, jotka indusoivat CYP3A4:ää, saattavat pienentää triatsolaamin pitoisuutta plasmassa ja vähentää sen aktiivisuutta. Tiedot triatsolaamilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, *in vitro* -tutkimuksista ja triatsolaamin tavoin metaboloituvilla lääkkeillä tehdyistä kliinisistä tutkimuksista osoittavat useilla lääkkeillä voimakkuudeltaan erilaisia yhteisvaikutuksia ja mahdollisia yhteisvaikutuksia triatsolaamin kanssa. Seuraavat suositukset perustuvat yhteisvaikutuksen voimakkuuteen ja saatavissa oleviin tietoihin:

- Triatsolaamin samanaikainen anto vahvojen CYP3A:n estäjien kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin ja nefatsodonin kanssa on vasta-aiheista.
- Yhteisvaikutukset HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviirin) ja triatsolaamin välillä ovat monimutkaisia ja ajasta riippuvaisia. Pienet ritonaviiriannokset lyhytaikaisessa käytössä vähensivät triatsolaamin puhdistumaa voimakkaasti (vähemmän kuin 4% kontrolliarvoista), pitkittivät sen eliminaation puoliintumisaikaa ja voimistivat kliinisiä vaikutuksia. Triatsolaamin samanaikainen anto HIV proteaasin estäjien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- Triatsolaamin samanaikaista antoa muiden atsoliryhmän sienilääkkeiden kanssa ei suositella.

- Varovaisuutta ja annoksen pienentämisen harkintaa suositellaan, kun triatsolaamia annetaan samanaikaisesti simetidiinin tai makrolidiantibioottien, kuten erytromysiinin, klaritromysiinin ja troleandomysiinin, kanssa.
- Varovaisuutta suositellaan, kun triatsolaamia annetaan samanaikaisesti isoniatsidin, fluvoksamiinin, sertraliinin, paroksetiinin, diltiatseemin ja verapamiilin kanssa.
- Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ja imatinibi saattavat voimistaa triatsolaamin kliinisiä vaikutuksia, koska ne estävät CYP3A4-isoentsyymiä. Sen vuoksi suositellaan varovaisuutta, kun niitä käytetään samanaikaisesti triatsolaamin kanssa.
- Rifampisiini ja karbamatsepiini indusoivat CYP3A4:ää. Siksi triatsolaamin vaikutus voi merkittävästi heiketä rifampisiini- tai karbamatsepiinihoidon aikana.
- Efavirensi estää triatsolaamin hapettavaa metaboliaa ja saattaa aiheuttaa henkeä uhkaavia vaikutuksia, kuten pidentynyttä sedaatiota tai hengityslamaa. Näin ollen samanaikainen hoito on varotoimenä vasta-aiheista.
- Aprepitantti: kliiniset vaikutukset saattavat voimistaa, kun aprepitanttia käytetään samanaikaisesti triatsolaamin kanssa, koska aprepitantti estää CYP3A4-entsyymiä. Tämän yhteisvaikutuksen vuoksi triatsolaamiannosta saatetaan joutua pienentämään.
- Triatsolaamin biologisen hyötyosuuden on todettu suurentuneen, kun sitä on otettu samanaikaisesti greippimehun kanssa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Tiedot bentsodiatsepiinihoidon teratogeenisistä vaikutuksista ja vaikutuksista syntymänjälkeiseen kehitykseen ja käyttäytymiseen ovat epä johdonmukaisia. Joistakin muilla bentsodiatsepiinien luokkaan kuuluvilla lääkkeillä tehdyistä varhaisista tutkimuksista on saatu näyttöä siitä, että kohtauksistukseen saattaa liittyä epämuodostumia. Myöhemmistä bentsodiatsepiinien luokkaan kuuluvilla lääkkeillä tehdyistä tutkimuksista ei ole saatu selvää näyttöä minkään tyyppisistä vaurioista. Bentsodiatsepiineille kolmannen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana altistuneilla imeväisillä on raportoitu joko velton lapsen oireyhtymää tai vastasyntyneen vieroitusoireita. Jos triatsolaamia käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi triatsolaamihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta.

##### Imetys

Triatsolaamia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Triatsolaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita hoidon aikana, kunnes on varmistettu, ettei heillä esiinny päiväaikaista uneliaisuutta tai huimausta. Jos unen kesto on riittämätöntä, vireystason alentumisen todennäköisyys saattaa lisääntyä (ks. myös kohta 4.4).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Halcion-tablettien käytön yhteydessä saattaa esiintyä annoksen suuruudesta riippuvaisia haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, huimausta tai muistamattomuutta. Muiden haittavaikutusriskien ja annoksen suuruuden välistä suhdetta ei ole selvitetty. Hyvän hoitokäytännön mukaisesti on suositeltavaa aloittaa hoito pienimmällä vaikuttavalla annoksella (ks. kohta 4.2). Vieroitusoireita, mukaan lukien tautikohtauksien puhkeamista, on ilmoitettu moniannoslääkityksen yhtäkkisen lopettamisen yhteydessä.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa potilaat saivat triatsolaamitabletteja, tavallisin lääkkeen aiheuttama haittavaikutus oli sedaatio (raukeus, huimaus, ataksia ja/tai heikko koordinaatiokyky). Sen arvioitiin aiheutuneen lääkkeen liian voimakkaasta vaikutuksesta näillä potilailla. Harvemmin esiin tulevia haittavaikutuksia ovat sekavuus tai muistin heikentyminen, keskushermostoa lamaava vaikutus ja näköhäiriöt.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty seuraavaa luokittelua käyttäen: Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintymistiheys ja myyntiluvan saamisen jälkeen kerättyjen tietojen esiintymistiheys "tuntematon".

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

*Taulukko 1: Haittavaikutukset*

<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	<b>Tuntematon</b>
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
			Anafylaktinen sokki, anafylaktoidinen reaktio, angioedeema, allerginen turvotus, yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			
	Sekavuustila, unettomuus*		Aggressio, hallusinaatio, unissakävely, anterogradinen muistamattomuus, levottomuus, kiihtyneisyys, ärtyvyys, harhaluulo, raivokohtaukset, painajaiset, psykoosit, epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen (ks. kohta 4.4), lääkkeen väärinkäyttö, lääkeriippuvuus
<i>Hermosto</i>			
Uneliaisuus, huimaus, ataksia, päänsärky	Muistin heikkeneminen		Synkopee, sedaatio, tajunnantason aleneminen, puhehäiriö, tarkkaavuuden häiriö, makuhäiriö
<i>Silmät</i>			
	Näköhäiriöt		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
			<i>Potilaat, joiden</i>

			<i>hengitystoiminta on heikentynyt: hengityslama</i>
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			
		Ihottuma	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudo</i>			
		Lihashyökköus	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
			Libidon muutos
<i>Vammat ja myrkytykset</i>			
			Kaatuminen
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
			Lääkevieroitusoireyhtymä
<i>* näitä haittavaikutuksia ilmeni myös myyntiluvan saamisen jälkeen</i>			

Triatsolaamin käytön yhteydessä on esiintynyt seuraavat kolme oireyhtymää, jotka voivat ilmetä joskus päällekkäin: muistin heikkeneminen (ajoittainen muistamattomuus, johon liittyy tarkoituksenmukainen tai epätarkoituksenmukainen käyttäytyminen), sekavuus (epätietoisuus ajasta ja paikasta, epärealistisuus, persoonattomuus ja/tai tajunnan hämärtyminen), levottomuus (rauhattomuus, ärtyisyys, kiihtyneisyys). Usein muut tekijät, kuten jatkuva alkoholin käyttö tai muut lääkkeet, unenpuute, epänormaali sairautta edeltävä tila jne. saattavat edistää edellä mainittujen oireiden puhkeamista.

Näiden haittavaikutusten lisäksi on triatsolaamin kliinisen käytön yhteydessä ilmoitettu myös seuraavia haittavaikutuksia: päiväaikainen ahdistuneisuus, aggressiivisuus, horjahtelu, aistiharhat, unissakävely ja aamuheräämisen varhaistuminen. Tilapäinen unettomuus lääkkeenoton lopettamisen jälkeen on tavallista.

Triatsolaamiin, kuten kaikkiin bentsodiatsepiineihin voi kehittyä riippuvuus. Lieviä vieroitusoireita (rebound-ilmiö) voi esiintyä lyhytaikaisen käytön lopettamisen jälkeen. Kun pitkäaikainen runsas käyttö on lopetettu äkillisesti, on ilmoitettu epileptisiä kohtauksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Triatsolaamin yliannostuksen oireet ovat sen farmakologisten vaikutusten voimistumista ja niitä voivat olla uneliaisuus, puheen puoroutuminen, liikekoordinaation häiriöt, kooma ja hengityslama. Vakavat jälkiseuraukset ovat harvinaisia, ellei muita lääkkeitä ja/tai etanolia oteta samanaikaisesti.



Yliannostuksen hoito on ensisijaisesti hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintoja tukevaa. Dialyysin merkitystä ei ole selvitetty. Flumatseniilia voidaan käyttää yliannostukseen liittyvän hengitys- ja kardiovaskulaaritoimintojen ylläpidon lisänä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynaamikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: triatsolaami, ATC-koodi: N05CD05

Halcion on lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiinirakenteinen unilääke, jonka vaikutus alkaa nopeasti. Triatsolaami sitoutuu bentsodiatsepiinireseptoreihin ja potentoi näin GABA-järjestelmää. Laboratorio-olosuhteissa tehtyjen unitutkimusten mukaan triatsolaami nopeuttaa nukahtamista ja vähentää yöllisiä heräämisjä lähtöarvoihin verrattuna vaikuttamatta kuitenkaan merkittävästi REM-uneen tai III tai IV univaiheeseen.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Triatsolaamin biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoka hidastaa triatsolaamin imeytymistä, mutta ei vaikuta imeytyneen lääkeaineen määrään. Huippupitoisuus veressä saavutetaan 1–2 tunnissa. Triatsolaami sitoutuu proteiineihin 80–90 -prosenttisesti, sen puhdistuma on noin 3 ml/min/kg ja jakautumistilavuus noin 0,7 l/kg. Triatsolaamin puoliintumisaika on 2–4 tuntia. Triatsolaami metaboloituu pääasiassa maksassa, ensisijaisesti hydroksyloitumalla  $\alpha$ -hydroksi-triatsolaamiksi ja 4-hydroksi-triatsolaamiksi ja edelleen glukuronisoitumalla ennen kulkeutumistaan virtsaan. Metaboliiteilla ei ole kliinistä merkitystä.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Karsinogeneesi

Näyttöä karsinogeenisuudesta ei havaittu rotilla eikä hiirillä 24 kuukauden triatsolaamitutkimuksissa, joissa annos oli vähintään 800-kertainen verrattuna ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen 0,5 mg.

#### Mutageneesi

Triatsolaami ei ollut mutageeninen in vitro Amesin takaisinmutaatiotestissä bakteereilla, eikä DNA-vaurioita havaittu in vitro alkaalisen eluution testissä kiinanhamsterin keuhkojen fibroblasteilla.

#### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Eräässä yhden sukupolven lisääntymistutkimuksessa rotille annettiin triatsolaamia ravinnossa enintään annoksena 5 mg/kg/vrk (vähintään 100-kertainen annos verrattuna ihmisen enimmäisvuorokausiannokseen). Triatsolaamia annettiin naarasrotille 14 päivän ajan ennen urosten kanssa yhdessä pitämistä, tiineyden aikana ja 21 päivän ajan poikasten syntymän jälkeen. Uroksille sitä annettiin 60 päivän ajan ennen naaraiden kanssa yhdessä pitämistä. Millään annostasolla ei ilmennyt vaikutuksia paritteluun eikä hedelmällisyyteen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Dokusaattinatrium  
Piidioksidi, vedetön kolloidinen  
Natriumbentsoaatti (E 211)  
Indigokarmiini (E 132)  
Alumiinilakka.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (+15 - +25 °C).

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

10 tablettia Al/PVC-läpipainopakkauksessa

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

8515

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

*Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. kesäkuuta 1983  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2009*

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.11.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Halcion 0,25 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,25 mg triazolam.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 72 mg laktosmonohydrat per tablett.

Detta läkemedel innehåller 0,15 mg natriumbensoat (E 211) per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Oval ljusblå tablett med brytskåra, präglad med ”Upjohn 17”. Storlek cirka 5,7 x 7,9 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tillfällig, kortvarig sömnlöshet som försämrar funktionsförmågan och primärt visar sig som insomningssvårigheter.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen av triazolam ska anpassas individuellt för maximal gynnsam effekt och för att undvika betydande biverkningar. Det rekommenderas att hitta den lägsta effektiva dosen, särskilt hos geriatriska eller försvagade patienter.

Risken för beroende kan öka med dos och behandlingstid. Därför ska lägsta effektiva dos och kortast möjliga behandlingstid användas och behovet av fortsatt behandling omprövas ofta (se avsnitt 4.4)

Abrupt utsättning eller snabb dosminskning av triazolam efter fortsatt användning kan utlösa utsättningsreaktioner som kan vara livshotande. För att minska risken för utsättningsreaktioner, använd gradvis nedtrappning för att avsluta triazolam eller för att minska dosen (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

Rekommenderad dos för de flesta vuxna är 0,125–0,25 mg före sänggåendet.

Dosen 0,5 mg ska endast användas i exceptionella fall, eftersom en dosökning även ökar risken för biverkningar.

Hos äldre och/eller försvagade patienter rekommenderas att behandlingen inleds med 0,125 mg för att minimera risken för biverkningar som översedering, yrsel och nedsatt koordinationsförmåga.

0,25 mg-dosen ska endast användas till patienter som inte får tillräcklig effekt av den lägre dosen. Till dessa patienter ska 0,25 mg-dosen inte överskridas. Liksom med alla läkemedel ska lägsta effektiva dos användas vid behandlingen.

#### *Pediatrik population*

Triazolam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

*Sublingual administrering:* Med ovanstående doseringsanvisningar kan Halcion-tabletter användas sublinguallt. Effekten kan då sätta in något snabbare.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen (triazolam), bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Triazolam är också kontraindicerat till patienter med myasthenia gravis, svår andningsinsufficiens, sömnapné syndrom eller svår leverinsufficiens. Läkemedlet ska inte användas som primär behandling av insomni vid psykos eller svår depression. I dessa fall ska den underliggande sjukdomen först behandlas.

Samtidig administrering av starka CYP3A hämmare som triazolam och ketokonazol, itrakonazol, nefazodon och efavirenz eller hiv-proteashämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Mycket kortverkande hypnotika i bensodiazepingruppen, såsom triazolam, bör i första hand förskrivas endast vid behov och endast på indikationen övergående sömnlöshet som påverkar patientens funktionsförmåga, såvida inte läkaren har undersökt patienten igen och funnit att ytterligare behandling krävs.

Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet måste iaktas vid behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Andningsinsufficiens och apné har i sällsynta fall rapporterats hos patienter med nedsatt andningsfunktion.

Bensodiazepiner ska användas med yttersta försiktighet till patienter med tidigare överdriven alkoholkonsumtion eller drogmissbruk.

Triazolam ska användas med försiktighet i kombination med CNS-dämpande medel (se avsnitt 4.5).

#### *Risker vid samtidig användning av opioider:*

Samtidig användning av Halcion och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker får sedativa som bensodiazepiner och liknande,

såsom Halcion, endast förskrivs samtidigt till patienter för vilka andra behandlingsalternativ är olämpliga.

Om beslutet fattas att förskriva Halcion och opioider samtidigt till en patient måste lägsta effektiva dos Halcion förskrivs och behandlingstiden vara så kort som möjligt (se även allmänna doseringsrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienterna måste övervakas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det rekommenderas starkt att läkaren instruerar patienterna och deras närmaste att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

#### Tolerans

Efter upprepad användning i några veckor kan den hypnotiska effekten av bensodiazepiner avta något.

#### Beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till fysiskt och psykiskt beroende av läkemedlen. Risken för beroende är låg om triazolam används i de rekommenderade doserna under en kort period. Liksom med alla bensodiazepiner ökar risken för beroende med högre doser och längre tids användning, särskilt hos patienter som har en tendens till drogmissbruk eller överdriven alkoholkonsumtion.

Triazolam är främst avsett för kortvarig behandling av tillfällig sömnlöshet i allmänhet i högst 7–10 dagar. Om det ska användas i mer än två veckor måste patienten på nytt genomgå fullständig utvärdering.

#### Utsättningsreaktioner

När ett beroende har utvecklats åtföljs abrupt avbrytande eller snabb dosminskning av behandlingen av utsättningsymtom som kan vara livshotande. Symtomen kan variera från lindrig dysfori, insomni och huvudvärk till mer omfattande syndrom som kan inkludera muskelsmärk, mag- och muskelspasmer, kräkningar, svettning, tremor, krampanfall, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet. Allvarligare akuta tecken och symtom på abstinens, inklusive livshotande reaktioner har inkluderat: överklighetskänsla, depersonalisering, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk kontakt, hallucinationer, delirium tremens, depression, mani, psykos och epileptiska anfall samt självdestruktivitet.

#### Rebound-insomni

Rebound-insomni är ett övergående syndrom som innebär att symtomen (sömnlöshet) som ledde till behandling med bensodiazepin, återkommer med högre styrka än i utgångsläget när behandlingen avbryts. Det kan åtföljas av andra symtom såsom humörsvingningar, ångest eller sömnstörningar och rastlöshet. Eftersom risken för utsättningsymtom/rebound fenomen är större efter plötslig utsättning av behandlingen rekommenderas att dosen minskas gradvis.

#### Läkemedelsmissbruk

Läkemedelsmissbruk är en känd risk för bensodiazepiner och patienter ska därför övervakas när de får triazolam. Bensodiazepiner kan bli föremål för att användas i berusningssyfte. Överdoserrelaterade dödsfall har rapporterats när bensodiazepiner missbrukats med andra CNS-depressiva medel inklusive opioider, andra bensodiazepiner, alkohol och/eller olagliga substanser. Dessa risker ska beaktas vid förskrivning eller utlämning av triazolam. För att minska dessa risker ska den lägsta effektiva dosen användas och patienter ska informeras om

korrekt förvaring och bortskaffande av oanvänt läkemedel för att förhindra användning i berusningssyfte (t.ex. via vänner och släktingar).

### Psykiska störningar

Även om bensodiazepiner inte orsakar depression kan de ha samband med psykisk depression och eventuellt självmordstankar eller faktiska självmordsförsök. Detta är sällsynt och oförutsägbart. Triazolam ska därför användas med försiktighet och förskrivningen ska vara begränsad för patienter som uppvisar tecken och symtom på depressiv störning eller självmordstendenser.

Sömlöshet kan vara ett symtom på en psykisk störning eller annan sjukdom, och behandling av den underliggande orsaken kan bli nödvändig. Innan symtomatisk behandling av sömlöshet sätts in måste alltid möjligheten av en psykisk störning eller annan sjukdom uteslutas.

### Amnesi

Bensodiazepiner kan framkalla anterograd amnesi. Tillståndet uppkommer oftast flera timmar efter intaget av läkemedlet. För att minska risken ska patienterna se till att få minst 7–8 timmars oavbruten sömn.

Försiktighet måste iaktas hos äldre och försvagade patienter.

Hos äldre och/eller försvagade patienter rekommenderas att behandlingen med triazolam inleds med 0,125 mg för att minimera risken för biverkningar som översedering, yrsel och nedsatt koordinationsförmåga. Till övriga vuxna är den rekommenderade dosen 0,25 mg (se avsnitt 4.2). Eftersom triazolam kan orsaka sedering (dåsighet, somnolens, yrsel, ataxi och/eller försämrad koordinationsförmåga) och CNS-dämpning, ökar risken för fallolyckor, särskilt hos äldre patienter.

Triazolam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

### Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, hallucinationer, psykos, opassande beteende och andra negativa effekter på beteendet kan uppkomma vid användning av bensodiazepiner. Vid sådana reaktioner ska behandlingen avbrytas. De uppstår med större sannolikhet hos barn och äldre.

Komplexa sömnrelaterade beteenden såsom "sömnkörning" (dvs. att efter intag av sedativa/hypnotika framföra fordon utan att vara helt vaken och utan minne av händelsen) har rapporterats hos patienter som inte är helt vakna efter att ha tagit sedativa/hypnotika, däribland triazolam. Dessa och andra komplexa sömnrelaterade beteenden kan förekomma med sedativa-hypnotika, däribland triazolam, även om de används som monoterapi i terapeutiska doser. Användning av alkohol och andra CNS-dämpande medel samtidigt med sedativa-hypnotika verkar öka risken för sådana beteenden, liksom användning av sedativa-hypnotika i doser som överstiger den högsta rekommenderade dosen. På grund av risken för patienten och samhället ska utsättning av behandlingen med sedativa-hypnotika starkt övervägas för patienter som rapporterar sådana biverkningar (se avsnitt 4.8).

### Anafylaktiska reaktioner

Svåra anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner, inklusive sällsynta dödsfall på grund av anafylaxi, har rapporterats hos patienter som fått triazolam. Fall av angioödem som drabbar

tunga, glottis och larynx har rapporterats hos patienter efter intag av den första dosen eller efterföljande doser av sedativa-hypnotika, inklusive triazolam (se avsnitt 4.8).

#### Information om hjälpämnen

Halcion innehåller natriumbensoat (E 211) (se avsnitt 2).

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Bensodiazepiner har en additiv CNS-dämpande effekt, inklusive andningsdepression, när de ges samtidigt med andra CNS-dämpande medel. Användning samtidigt med alkohol rekommenderas inte. Förstärkt hämning av centrala nervsystemet kan förekomma vid samtidig användning av antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepressiva, narkotiska analgetika, antiepileptika, anestetika och sederande antihistaminer. När det gäller narkotiska analgetika kan även förstärkt eufori förekomma och leda till ett ökat psykiskt beroende (se avsnitt 4.4).

#### Opioider:

På grund av den additiva CNS-dämpande effekten ökar samtidig användning av opioider och sedativa som bensodiazepiner och liknande, däribland Halcion, risken för sedering, andningsdepression, koma och död. Vid samtidig behandling måste dosen och behandlingstiden begränsas (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner kan inträffa när triazolam administreras samtidigt med läkemedel som påverkar dess metabolism. Föreningar som hämmar vissa leverenzymmer (särskilt cytokrom P450 3A4) kan öka koncentrationen av triazolam i plasma och förstärka dess aktivitet. Föreningar som inducerar CYP3A4 kan minska koncentrationen av triazolam i plasma och minska dess aktivitet. Data från kliniska studier av triazolam, *in vitro*-studier av triazolam, samt kliniska studier av läkemedel som metaboliseras på samma sätt som triazolam, ger belägg för olika grader av interaktion och möjliga interaktioner mellan triazolam och ett antal läkemedel. Följande rekommendationer baseras på graden av interaktion och typen av data som finns tillgängliga:

- Samtidig administrering av starka CYP3A hämmare som triazolam och ketokonazol, itraconazol och nefazodon är kontraindicerad.
- Interaktioner med hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och triazolam är komplexa och tidsberoende. Låga doser ritonavir som gavs under kort tid resulterade i en kraftigt minskad clearance av triazolam (mindre än 4 % av kontrollvärdena), förlängd elimineringshalveringstid och ökad klinisk effekt. Samtidig administrering av triazolam och hiv-proteashämmare är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- Samtidig administrering av triazolam och andra antimykotika av azoltyp rekommenderas inte.
- Försiktighet och övervägande av eventuell dosminskning rekommenderas när triazolam administreras samtidigt med cimetidin eller makrolidantibiotika som erytromycin, klaritromycin och troleandomycin.
- Försiktighet rekommenderas när triazolam administreras samtidigt med isoniazid, fluvoxamin, sertralin, paroxetin, diltiazem och verapamil.



- Orala preventivmedel och imatinib kan leda till förstärkt klinisk effekt av triazolam på grund av hämning av CYP3A4-isoenzymet. Försiktighet rekommenderas därför när de ges samtidigt med triazolam.
- Rifampicin och karbamazepin inducerar CYP3A4. Effekten av triazolam kan därför minska betydligt under behandling med rifampicin eller karbamazepin.
- Efavirenz hämmar den oxidativa metabolismen av triazolam och kan få livshotande effekter, t.ex. förlängd sedering och andningsdepression. Som försiktighetsåtgärd är därför samtidig behandling kontraindicerad.
- Aprepitant: förstärkta kliniska effekter kan förekomma vid samtidig behandling med triazolam på grund av hämning av CYP3A4-enzymet. Denna interaktion kan kräva minskning av triazolamdoserna.
- Ökad biotillgänglighet för triazolam har påvisats när det tas samtidigt med grapefruktjuice.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Data om teratogenicitet och effekter på postnatal utveckling och beteende efter bensodiazepinbehandling är inte entydiga. Vissa tidiga studier av några andra medel i bensodiazepinklassen har gett belägg för att exponering *in utero* kan ha samband med missbildningar. Senare studier av bensodiazepinklassen har inte gett klara belägg för någon typ av missbildning. Spädbarn som exponerats för bensodiazepiner under graviditetens tredje trimester eller under förlossningen har rapporterats uppvisa antingen "floppy infant"-syndrom eller neonatala utsättningssymtom. Om triazolam används under graviditet eller om patienten blir gravid medan hon behandlas med triazolam, ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

##### Amning

Triazolam ska inte användas av kvinnor som ammar.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Triazolam har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner under behandlingen förrän det har konstaterats att de inte drabbas av dåsighet eller yrsel dagtid. Vid för kort sömnperiod kan sannolikheten för försämrad uppmärksamhet vara högre (se även avsnitt 4.4).

#### 4.8 Biverkningar

Under behandling med Halcion-tabletter kan dosberoende biverkningar som dåsighet, yrsel eller amnesi förekomma. Sambandet mellan andra risker för biverkningar och dosens storlek har inte fastställts. Enligt god klinisk praxis rekommenderas att behandlingen inleds med lägsta effektiva dos (se avsnitt 4.2). Utsättningssymtom, däribland uppblossande sjukdom, har rapporterats efter plötslig utsättning av flerdosbehandling.

De vanligaste läkemedelsorsakade biverkningarna i placebokontrollerade studier där patienterna fick triazolamtabletter var sedering (dåsighet, yrsel, ataxi och/eller försämrad koordinationsförmåga). Detta ansågs bero på en alltför kraftig effekt av läkemedlet hos dessa patienter. Mer sällsynta biverkningar är förvirring eller försämrat minne, CNS-dämpande effekter och synstörningar.

Biverkningsfrekvensen presenteras enligt följande klassificering: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningsfrekvens i placebokontrollerade kliniska studier och data insamlade efter godkännandet för försäljning som ”ingen känd frekvens”.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar

Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>			
			Anafylaktisk chock, anafylaktoid reaktion, angioödem, allergiskt ödem, överkänslighet (se avsnitt 4.4)
<i>Psykiska störningar</i>			
	Förvirring, sömnlöshet*		Aggression, hallucinationer, somnambulism, anterograd amnesi, rastlöshet, agitation, irritabilitet, vanföreställningar, raseriutbrott, mardrömmar, psykosor, opassande beteende (se avsnitt 4.4), läkemedelsmissbruk, läkemedelsberoende
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
Dåsighet, yrsel, ataxi, huvudvärk	Försämrat minne		Synkope, sedering, nedsatt medvetandegrad, talrubbningar, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi
<i>Ögon</i>			
	Synnedsättning		
<i>Andningsvägar, bröstorg 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
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe</i>		
		Abstinenssyndrom
<i>*Dessa biverkningar inträffade även efter godkännandet för försäljning</i>		

Följande tre syndrom har förekommit i samband med användning av triazolam, ibland samtidigt: försämrat minne (periodisk minnesförlust associerad med passande eller opassande beteende), förvirring (desorientering i tid och rum, överklighetskänslor, depersonalisering och/eller nedsatt medvetandegrad), rastlöshet (olustkänslor, irritabilitet, agitation). Andra faktorer, såsom kontinuerligt intag av alkohol eller andra läkemedel, sömnbriest, förstadier till andra sjukdomar osv, kan bidra till att ovan nämnda symtom debuterar.

Förutom dessa biverkningar har även följande biverkningar rapporterats vid klinisk användning av triazolam: ångest dagtid, aggressivitet, ostadighet, hallucinationer, somnambulism och tidigt uppvaknande på morgonen. Övergående insomni efter avslutad behandling är vanlig.

Beroende av triazolam, vilket gäller alla bensodiazepiner, kan utvecklas. Lindriga utsättningssymtom (reboundfenomen) kan uppkomma efter avbruten korttidsbehandling. Epileptiska anfall har rapporterats efter plötslig utsättning av långvarig högdosbehandling.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Symtom på överdosering med triazolam är en förlängd farmakologisk verkan med dåsighet, sluddrigt tal, motoriska koordinationsproblem, koma och andningsdepression. Allvarliga följdtilstånd är sällsynta såvida inte andra läkemedel och/eller etanol intas samtidigt.

Behandling av överdosering är främst understödande behandling av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner. Nyttan med dialys har inte undersökts. Flumazenil kan användas som adjuvant vid behandling av respiratoriska och kardiovaskulära problem i samband med överdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: triazolam, ATC-kod: N05CD05

Halcion är ett kortverkande hypnotikum med bensodiazepinstruktur och snabbt insättande effekt. Triazolam binds till bensodiazepinreceptorer och förstärker därmed GABA-systemet. Baserat på sömnstudier på laboratorium leder triazolam till snabbare insomning och minskar nattliga uppvaknanden, utan signifikanta effekter på REM-sömn eller sömnstadium 3 och 4.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgänglighet av triazolam är cirka 60 %. Födointag fördröjer absorptionen av triazolam men påverkar inte den absorberade mängden av läkemedlet. Maximal koncentration i blodet uppnås inom 1 till 2 timmar. Triazolam är proteinbundet till 80–90 %, clearance är cirka 3 ml/min/kg och distributionsvolymen cirka 0,7 l/kg. Halveringstiden för triazolam är 2 till 4 timmar. Triazolam metaboliseras huvudsakligen i levern, främst genom hydroxylering till  $\alpha$ -hydroxytriazolam och 4-hydroxytriazolam, och vidare genom glukuronisering innan det utsöndras i urinen. Metaboliterna har ingen klinisk relevans.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Karcinogenicitet

Inga tecken på karcinogen potential observerades hos råttor eller mus under en 24 månader lång studie av triazolam i doser som var minst 800 gånger högre än den maximala dagliga dosen till människa på 0,5 mg.

### Mutagenitet

Triazolam var inte mutagent *in vitro* i Ames återmutationstest på bakterier och inga DNA-skador observerades i en *in vitro*-analys med alkalisk eluering av lungfibroblaster från kinesisk hamster.

### Nedsatt fertilitet

I en reproduktionsstudie på en generation fick råttor triazolam i födan i doser på upp till 5 mg/kg/dygn (minst 100 gånger högre än maximal daglig dos till människa). Honråttor behandlades i 14 dagar innan de släpptes ihop med handjuren, under dräktigheten och i 21 dagar efter förlossningen. Handjuren behandlades i 60 dagar innan de släpptes ihop med hondjuren. Inga effekter på parning eller fertilitet noterades vid någon dosnivå.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Natriumdokusat  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Natriumbensoat (E 211)  
Indigokarmin (E 132)  
Aluminiumlack.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

4 år.

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid rumstemperatur (+15 - +25 °C).

**6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 tabletter i Al/PVC-blister

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

8515

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 08 juni 1983  
Datum för den senaste förnyelsen: 09 april 2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.11.2022