

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Halcion® tablets 0,25 mg

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

HALCION
ХАЛЦИОН

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-12187/17.01.06

687/93.12.05 *Милан*

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 0.25 mg triazolam.
За помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Triazolam е показан за лечение на пациенти с преходно и краткотрайно безсъние. Той е показан също и за краткотрайно адювантно лечение при избрани пациенти с дълготрайно безсъние.

4.2 Дозирание и начин на приложение

За постигане на максимален благоприятен ефект и избягване на значими нежелани реакции е важно дозировката на triazolam таблетки да бъде индивидуализирана. При повечето възрастни се препоръчва доза от 0.25 mg преди лягане. При избрани пациенти може да се окаже достатъчна доза от 0.125 mg. Дозата от 0.5 mg трябва да бъде запазена за тези пациенти, при които не е получен достатъчен терапевтичен отговор от по-ниска доза.

При гериатрични и/или силно увредени пациенти се препоръчва дозировка в диапазона от 0.125 до 0.25 mg. В тази група началната доза трябва да бъде 0.125 mg. Както при всички лекарства, трябва да бъде използвана най-ниската ефективна доза.

Безопасността и ефективността на triazolam не е установена при лица на възраст под 18 години.

При пациенти с нарушена чернодробна функция или дихателна недостатъчност се препоръчва прием на намалени дози.

Начин на приложение и продължителност:

Лекарственият продукт трябва да се приема с малко течност (вода) непосредствено преди лягане; след това трябва да се осигури достатъчно дълъг период (7-8 часа) за сън.

Продължителността на употреба трябва да бъде възможно най-малка. Не трябва да надвишава две седмици. Лекарството трябва да се спира постепенно по начин, подходящ за конкретния пациент. Лечение, надвишаващо горепосочения период, не трябва да бъде провеждано без нова проверка на клиничното състояние.

Подходящо е преди започване на лечението пациентът да се информира, че продължителността на лечението е ограничена и да бъде обяснено подробно, ефикасното съвкупно намаляване на дозата.



Нещо повече, важно е пациентът да е осведомен за възможността за феномен на отнемането (rebound феномен); това ще намали страха от такива симптоми, в случай че настъпят при спиране на лекарството.

За бензодиазепините с кратко действие има показания, че симптомите на отнемане могат да се проявят в рамките на дозовия интервал, особено при високи дози.

4.3 Противопоказания

Triazolam е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към бензодиазепини, бензоати или към някое от помощните вещества в състава на продукта.

- Тежки нарушения на дихателната функция.
- Синдром на апнея по време на сън.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Съвместно приложение с ketoconazole, itraconazole или nefazodone.
- Бременност и кърмене (вж. 4.6 Бременност и кърмене).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Повишено внимание е необходимо при лечение на пациенти с нарушена чернодробна функция, тежка белодробна недостатъчност или сънна апнея.

При пациенти с компрометирана дихателна функция, макар и не често, се съобщава за потискане на дишането и апнея. Препоръчват се по-ниски дози при пациенти с хронична дихателна недостатъчност поради риск от потискане на дишането.

Бензодиазепините не са показани за лечение на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, т.к. могат да причинят енцефалопатия.

При пациенти в напреднала възраст и/или тежко увредени пациенти се препоръчва лечението с triazolam да започне с доза от 0.125 mg, за да се намали опасността от развитие на свръхседиране, световъртеж или нарушена координация. При останалите възрастни се препоръчва доза от 0.25 mg (Вижте раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение.)

Толеранс: След многократно дозирание на бензодиазепини с краткотрайно действие за няколко седмици може да се развие редуциране на сънотворното действие.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не вземат triazolam в случай, при които няма условия за сън през цялата нощ и излъчване на лекарството от организма преди да се наложи да бъдат будни и активни, напр. нощен полет с продължителност по-малка от 7-8 часа, тъй като в такива ситуации са съобщавани епизоди на амнезия.

При прилагане на triazolam в препоръчителни дози за краткосрочно лечение възможността за възникване на зависимост е малка. Както при всички бензодиазепини, обаче, рискът от зависимост нараства с повишаване на дозите и продължителна употреба, като е още по-голям при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства.

Бензодиазепините трябва да се използват само с особено внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства.

Ако се е развила физическа зависимост, внезапното преустановяване на лекарството се придружава със симптоми на отнемане. Това може да включва главоболие, мускулни болки, необичайна тревожност, напрежение, субективно усещане за неспокойствие, объркване и раздразнителност. При тежките случаи могат да се появят следните симптоми: загуба на представа за реалността, личностни нарушения, хиперакузис (абнормно чуване), глухота, изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт, халюцинации или гърчове.

Съобщава се за симптоми на отнемане, включително и припадъци при внезапно спиране на лечение с многократни дневни дози triazolam.



Въпреки че бензодиазепините не са депресогенни, те могат да предизвикат депресия, която може да бъде свързана или не със суицидни мисли или реални опити за самоубийство. Това се случва рядко и има непредсказуем характер. Следователно, при пациенти с обективни и субективни прояви на депресивно разстройство или суицидни тенденции triazolam трябва да бъде прилаган с повишено внимание и количеството на изписаните таблетки да бъде намалено.

Бензодиазепините не трябва да се използват за лечение на депресии или свързани с депресия тревожни състояния (риск от самоубийство).

Бензодиазепините не се препоръчват за първично лечение на психози.

Triazolam трябва да се използва с особено внимание при пациенти със сериозни психиатрични заболявания.

Препоръчва се внимание при пациенти с церебро-органични промени и циркулаторна недостатъчност.

Triazolam трябва да се използва само с особено внимание при пациенти със спинална или церебрална атаксия или остра интоксикация с депресанти на ЦНС (напр. алкохол, хипнотици или аналгетици, невролептици, антидепресанти или литий).

Както при други бензодиазепини и лекарства, действащи върху ЦНС, има редки съобщения за три характерни групи симптоми, които може да се припокриват: симптоми на амнезия (антероградна амнезия с адекватно или неадекватно поведение); състояния на обърканост (дезориентация, дереализация, деперсонализация и/или замъгляване на съзнанието); ажитирано състояние (безпокойство, раздразнителност и възбуда). Често други фактори могат да допринесат за тези характерни реакции, напр., едновременен прием на алкохол или други лекарства, недоспиване, абнормно преморбидно състояние и т.н.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не управляват моторни превозни средства и да не работят с други потенциално опасни машини на следващия ден след вечерен прием на triazolam, докато не бъде установено, че при тях не настъпва сънливост или световъртеж през деня.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Приложени едновременно с алкохол или други потискащи ЦНС средства (напр. антипсихотици (невролептици), хипнотици, анксиолитици/седативни лекарства, антидепресанти, наркотични аналгетици, антиепилептични лекарства, анестетици или седативни антихистамини) бензодиазепините имат адитивен ефект.

Комбинацията с наркотични аналгетици може да увеличи еуфоричното действие и поради това да доведе до по-бързо развитие на зависимост.

Фармакокинетични взаимодействия могат да настъпят, когато triazolam се приложи заедно с лекарства, които влияят върху неговия метаболизъм. Съединения, които инхибират определени чернодробни ензими (по-специално цитохром P450 3A4) могат да увеличат концентрацията на triazolam и да засилят неговия ефект. Данни от клинични проучвания с triazolam, in vitro проучвания с triazolam и клинични проучвания с лекарства, които се метаболизират по подобен на triazolam начин дават доказателства за различни степени на взаимодействие и възможни взаимодействия с triazolam на редица лекарства. Въз основа на степента на взаимодействие и вида на наличните данни могат да бъдат направени следните препоръки:

- Едновременното приложение на triazolam с ketoconazole, itraconazole и nefazodone е противопоказано.
- Едновременното приложение на triazolam с други азолови антимикотици не се препоръчва.



- Повишено внимание и евентуално намаление на дозата се препоръчва при едновременно приложение на triazolam и cimetidine или макролидни антибиотици като erythromycin, clarithromycin и troleandomycin.
- Повишено внимание се препоръчва при приложение на triazolam с isoniazid, fluvoxamine, sertraline, paroxetine, diltiazem и verapamil.
- Взаимодействията между инхибиторите на HIV протеазата (напр., ritonavir) и triazolam са сложни и време-зависими. Ниските дози ritonavir са довели до голямо нарушение на клирънса на triazolam, удължили са времето на полуелиминиране и са засилили клиничните ефекти. При удължена експозиция на ritonavir, обаче, индукцията на СУРЗА компенсира тази инхибиция. Това взаимодействие изисква намаление на дозата или спиране на triazolam.

4.6 Бременност и кърмене

Данните относно тератогенността и ефектите върху послеродовото развитие и поведение след лечение с бензодиазепини са противоречиви. Съществуват данни от няколко ранни проучвания с други представители на бензодиазепиновия клас, че експозицията по време на бременност (in utero) може да е свързана с малформации. По-късни проучвания с лекарства от бензодиазепиновия клас не са осигурили категорични доказателства за появата на някакъв вид дефекти. Има съобщения, че кърмачета, които са били изложени на бензодиазепини в края на третия триместър на бременността или по време на родовата дейност, са били със синдрома на вялото кърмаче (floppy infant syndrome) или със симптоми на лекарствено отнемане при новороденото. Ако пациентката забременее, докато приема triazolam, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода и приемът на лекарството трябва да бъде преустановен.

Triazolam не трябва да бъде използван от кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Необходимо е повишено внимание при предписване на това лекарство на пациенти, които трябва да управляват МПС или други опасни машини в деня след вземане на нощна доза triazolam, докато бъде установено, че при тях не настъпва сънливост или виене на свят през деня.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В плацебо-контролирани проучвания с triazolam най-обезпокоителният нежелан ефект на лекарството е била седацията (сънливост, сомнолентност, световъртеж, атаксия и/или нарушена координация), считана за продължение на фармакологичното действие на лекарството. Порядко наблюдавани реакции са били състояния на обърканост или нарушение на паметта, депресия на ЦНС и зрителни нарушения.

В допълнение към изброените по-горе ефекти във връзка с клиничната употреба на triazolam в целия свят има редки съобщения за други реакции като: агресивност, падане, преходно безсъние след спиране на лекарството, халюцинации, синкоп и сомнамбулизъм.

Въпреки че абсолютната честота на нежеланите лекарствени реакции на triazolam е ниска, може да има дозова зависимост. Нежеланите ефекти на бензодиазепините, които са продължение на тяхното фармакологично действие, напр., сънливост, световъртеж, замаяност или амнезия са отчетливо дозо-зависими. Зависимостта между дозата и риска от други нежелани лекарствени реакции не е установена. В съответствие с добрата медицинска практика се препоръчва лечението да бъде започнато с най-ниската ефективна доза. (Вижте раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение.)

Амнезия:



Антероградна амнезия може да се появи при приложение на терапевтични дози; рискът се увеличава с по-високи дозировки. Амнестичните ефекти може да са свързани с необичайно поведение (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни марки при употреба). Данни от различни източници предполагат по-висока честота на антероградната амнезия за това лекарство, сравнено с други хипнотици. Няма конкретни доказателства за това, обаче, от сравнителни проучвания.

Депресия:

По време на употребата на бензодиазепини може да се изяви съществуваща депресия.

Психиатрични и „парадоксални“ реакции:

Психиатрични и т.н. „парадоксални“ реакции като неспокойствие, раздразнителност, агресивност, ярост, кошмари, халюцинации, психози, неподходящо поведение и други поведенчески нарушения може да се появят, най-вече при пациенти в напреднала възраст или деца, когато се прилагат бензодиазепини. В такива случаи лечението с този продукт трябва да бъде спряно.

Зависимост:

Дори в терапевтични дози употребата на това лекарство може да доведе до психологична и/или физическа зависимост: симптоми на отнемане или „rebound“ феномен може да се появят след края на лечението (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни марки при употреба). Има съобщения за злоупотреба с това лекарствено вещество от зависими пациенти.

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране на triazolam са продължение на неговото фармакологично действие и включват сънливост, неясен говор, нарушена двигателна координация, кома и потискане на дишането. Сериозните последствия са редки освен ако едновременно не са били погълнати други лекарства и/или алкохол. Лечението на предозирането се състои предимно в подпомагане на дихателната и сърдечносъдовата функции. Стойността на диализата все още не е определена. Като допълнение към поддържането на дихателната и сърдечносъдовата функции, свързано с предозиране, може да бъде приложен flumazenil.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: хипнотици и седативни средства, АТС код: N05CD05
Halcion таблетки съдържа triazolam, триазолобензодиазепин с хипнотични свойства.

5.1 Фармакодинамични свойства

Triazolam е психотропно вещество от класа на 1,4-бензодиазепините, което притежава свойства, водещи до облекчаване на напрежението, агитацията и тревожността, както и седативни и хипнотични ефекти. Допълнително, triazolam има миорелаксанти и антиконвулсивни свойства.

Triazolam има висок афинитет към бензодиазепиновите рецептори, локализирани в мозъка. Максималното свързване с рецепторите е било вече достигнато 1 мин. след интравенозно приложение при изследвания с животни; след 10 мин. свързването се е понижавало устойчиво.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение triazolam се резорбира лесно (минимум 83%) бързо с време на забавяне между 14 и 34 мин. Времето до началото на действие на triazolam варира в широки



граница между отделните индивиди. Абсорбционният полуживот е средно около 15 мин. (от 0.9 до 107.1 мин). Максимални плазмени концентрации след перорално приложение на 0.25 mg triazolam обикновено се достигат след приблизително 0.65 до 2.3 часа и са приблизително 1.8 до 3.9 mg/ml.

Средният обем на разпределение е 1.068 l/kg, а клирънсът 6.2 – 6.8 ml/min/kg.

В експерименти с животни е доказано, че triazolam преминава бързо в гръбначно-мозъчната течност, а също и във феталната циркулаторна система и майчиното мляко. От 75.3 до 90.1% от веществото се свързва с плазмените белтъци; свързването с албумин е само 49%. Плазменият полуживот, който показва големи разлики както между отделните индивиди, така и при един и същ индивид, е между 1.4 и 4.6 часа (не са известни терапевтично значими промени при пациенти с нарушена бъбречна функция; при пациенти с чернодробна цирроза, обаче, е било измерено отчетливо удължаване на плазменото време на полуживот).

Метаболизъм:

Увеличената бионаличност след сублингвално приложение спрямо перорално приложение показва наличието на ефект на първото преминаване при прием на triazolam. Веществото претърпява бърза и значителна биотрансформация в чревната лигавица и черния дроб. Основните метаболити са α -hydroxytriazolam и 4-hydroxytriazolam, които се срещат в плазмата главно под формата на глюкурониди. И двата глюкуронида се елиминират от плазмата с време на полуживот около 4 часа. Осемдесет и два процента от перорално приетата доза triazolam се открива в урината, а 8% - в изпражненията главно под формата на глюкурониди на двата основни метаболита.

Даже и след приложение за една седмица в дневни дози между 0.25 и 0.5 mg triazolam не кумулира дори и при лица в напреднала възраст. Фармакокинетично липсват сигнификантни разлики между по-възрастните и по-младите изследвани лица. Изследваните лица с наднормено тегло показват отчетливо по-дълъг плазмен полуживот в сравнение с тези с нормално тегло. Едновременно продължително лечение с triazolam и cimetidine увеличава бионаличността на triazolam и удължава неговия плазмен полуживот.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност:

При плъхове пероралното приложение на triazolam е довело до установяване на LD₅₀ над 5000 mg/kg телесно тегло, а при мишки – на LD₅₀ над 2500 mg/kg телесно тегло.

Интраперитонеалното приложение на triazolam при плъхове е довело до установяване на LD₅₀ над 2000 mg/kg телесно тегло, а при мишки – на LD₅₀ над 1100 mg/kg телесно тегло.

Подостра и хронична токсичност:

При дългосрочни експерименти перорално приложеният triazolam е бил фармакодинамично активен и нетоксичен в дози от 10-30 mg/kg телесно тегло при кучета и 30-100 mg/kg телесно тегло при плъхове.

Мутагенен и канцерогенен потенциал:

In vitro тестовете не са показали мутагенен потенциал. Дългосрочните проучвания с плъхове и мишки не са показали канцерогенен потенциал на triazolam.

Репродуктивна токсичност:

Бензодиазепините преминават през плацентата. Липсват съобщения за репродуктивни токсични ефекти на triazolam при хора.

Резултати от експерименти с животни: Приложението на triazolam при мишки, плъхове и зайци не дава доказателства за тератогенни свойства. Имало е данни за поведенчески нарушения в поколението на животни, третирани с бензодиазепини.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose, microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, docusate sodium, sodium benzoate, magnesium stearate, maize starch.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

Таблетките са опаковани в блистери, поставени в картонена кутия, съдържаща 10 или 30 таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg
G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо одобрение: 03.06.1991
Пререгистрация:

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

