

Partydrogen unter einer antiretroviralen Therapie (ART)

Dr. med. Matthias Reisinger,
Prof. Dr. med. Armin Rieger,
Apothekerin Leonie Meemken

FALLBEISPIEL

Eine 34-jährige Patientin mit einer asymptomatischen HIV-Infektion, therapienaiv, HLAB5701 negativ und keinen nachweisbaren Resistenzen äußert einen Therapiewunsch. Sie lebt in einer serodiskordanten heterosexuellen Beziehung. Die HIV-Viruslast liegt bei 60.200 Kopien/ml und die CD4+-Zellzahl bei 480 Zellen/ μ l (29%). Sie ist opiat- und benzodiazepinabhängig, in Substitutionsbehandlung und wird mit retardiertem Morphin-Sulfat 520 mg und Oxazepam 200 mg täglich substituiert. Bezüglich Hepatitis C sind ihre HCV-Antikörper positiv und die HCV-PCR negativ. Es wird mit Atazanavir 300 mg 1x1, Ritonavir 100 mg 1x1, Tenofovir/Emtricitabin 1x1 gestartet. Bei Toxizitätskontrolle eine Woche nach Beginn der ART wirkt die Patientin müder als gewohnt. Der Harn wird (wie erwartet) positiv auf Morphin und Benzodiazepine getestet. Er ist negativ im erweiterten Drogen-Screening. Die Patientin selber negiert jeglichen zusätzlichen Beikonsum oder zusätzliche psychopharmakologische Medikation, die über die ärztlich verordnete Therapie hinausgeht. Im Gespräch gibt die Patientin an, die ART um 10 Uhr morgens einzunehmen, nachdem sie in der Apotheke das Morphin-Sulfat und Oxazepam 100 mg eingenommen hat. Die zweite Oxazepam-Dosis von 100 mg nimmt sie am Abend zum Schlafen. Sie beklagt eine Tagesmüdigkeit, aber auch einen verlängerten Nachtschlaf. Sie würde selten vor 9 Uhr aufwachen.

Weiteres Vorgehen:

Gemeinsam mit der Patientin wurde entschieden, als ersten Schritt die Benzodiazepin-Dosis um 50 mg am Abend zu reduzieren. Einen Monat später wirkt die Patientin wieder „so wie immer“. Sie ist zufrieden mit der Benzodiazepin-Einstellung. Es wird vereinbart, die Dosis bei Oxazepam 150 mg täglich zu belassen.

Interaktionspotential von Oxazepam und Morphin

Oxazepam, Temazepam und Lorazepam sind die Benzodiazepine der Wahl mit HIV-Proteasehemmern (HIV-PI). Doch Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) hat als einziger HIV-PI die pharmakokinetische Besonderheit, die Glucuronyltransferase (GT) zu hemmen. Da Oxazepam, Temazepam und Lorazepam über die GT abgebaut werden, ist ein verlangsamter Abbau und damit das Risiko von verstärkten Nebenwirkungen dieser Benzodiazepine wahrscheinlich. Auch Morphin wird über GT abgebaut. Ein verlangsamter Abbau ist auch hier möglich^{1,2}.

Benzodiazepine – allgemeine Übersicht

Benzodiazepine (oder: „Benzos, Langsame“) sind in ihrer Grundform bitykliche organische Verbindungen. An einem sog. „Diazepin-Ring“ ist noch ein „Benzol-Ring“ anelliert. Diese in der Psychiatrie wichtige Gruppe von „Tranquilizern“ wird v.a. wegen ihrer angstlösenden, zentral muskelrelaxierenden, sedierenden und hypnotischen Wirkung geschätzt. Einige Benzodiazepine besitzen auch antikonvulsive Eigenschaften und werden als Antikonvulsiva eingesetzt. Die Medikamentengruppe bindet an GABA-Rezeptoren (den wichtigsten inhibitorischen ZNS-Rezeptoren). Benzodiazepine besitzen ein hohes Abhängigkeitspotential und werden auch im Sinne des Bei- oder Mischkonsums zusammen mit Opiaten, Alkohol und aufputschenden Drogen missbräuchlich eingenommen. Beim akuten Entzug von Benzodiazepinen können epileptische Anfälle auftreten. Subjektiv wird der körperliche und psychische Entzug durch die ausgeprägten Schlafstörungen und Angstzustände als sehr belastend empfunden.

Bei hohen Dosen und Mischkonsum entfalten auch manche Benzodiazepine eine atemdepressive Wirkung. Lebensbedrohliche Intoxikationen alleine durch Benzodiazepine sind selten, bei Mischkonsum jedoch relativ häufig^{3,4}.

Interaktionspotential der Benzodiazepine:

In der Kombination von HIV-PIs mit Benzodiazepinen besteht ein erhöhtes Risiko der Sedierung, da fast alle Benzodiazepine mehr oder weniger stark über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut werden. Dadurch kann die Wirkdauer stark ansteigen. Der Patient fühlt sich unter Umständen mehrere Tage betäubt und desorientiert.

Ähnliche Auswirkungen haben die HIV-PIs auch auf Midazolam, Alprazolam und Triazolam; sie sind mit HIV-PIs kontraindiziert. Bei Zolpidem wird eine Dosisreduktion empfohlen und für Diazepam gibt es Fallberichte über eine verstärkte Sedierung mit HIV-PIs.

Ein nur geringes Wechselwirkungspotenzial besitzen Oxazepam, Tetrazepam und Lorazepam; diese sind – ärztlich verordnet – in Kombination mit einer HIV-Therapie einsetzbar. Vorsicht ist mit ATV/r geboten, da dieser HIV-PI zusätzlich die GT hemmt und hier eine Dosisreduktion erwägt werden sollte^{1,2}.

Amphetamine (Ecstasy, Speed, Metamphetamin, Mephedron) und GHB

Ecstasy oder MDMA (3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin) gehört strukturell zur Gruppe der Amphetamine und wird synthetisch hergestellt. Heute versteht man unter „Ecstasy“ faktisch eine Sammelbezeichnung für eine Vielzahl von Phentylaminen.

MDMA wirkt im ZNS als Ausschütter von Serotonin und Noradrenalin, und etwas abgeschwächt auch von Dopamin. Dies führt zu ungewöhnlich hohen Spiegeln dieser Botenstoffe im Gehirn. Der Konsum von MDMA löst eine Euphorie aus, entfaltet eine empathogene (Fähigkeit zur ungezwungenen Kontaktaufnahme mit anderen Menschen) und entaktogene (Fähigkeit zum Verständnis der eigenen inneren Gefühle) Wirkung. Sowohl Gefühle von Empathie und Liebe als auch stereotype Rhythmen (wie bei Techno-Musik) werden als besonders angenehm empfunden. Körperlich wirkt sich MDMA mit einem herabgesetzten Hunger- und Durstgefühl sowie Schmerzempfinden aus. Der Blutdruck steigt an. Es kommt zu einer Tachykardie und Hyperthermie. Schließlich steigt die Atemfrequenz. Es werden Mydriasis und ein gesteigerter Bewegungsdrang beschrieben. Als Nebenwirkungen treten Erektions- und Orgasmusstörungen auf, die Patienten leiden unter Muskelkrämpfen, Nystagmus, gesteigerten Eigenreflexen, Nausea, Bewusstseinstörung, depressiven Phasen und schweren Kreislaufstörungen. Todesfälle in Zusammenhang mit Dehydrierung und Polyintoxikation treten gelegentlich auf. Nach dem Nachlassen der Wirkung erfährt der Patient eine sog. „Feier-Depri“, die mehrere Tage andauern kann. Das ist auf die generelle Erschöpfung und akute Entleerung der Serotonin-Speicher im Gehirn zurückzuführen.

Im Gegensatz zur Abhängigkeit von Alkohol oder Opiaten entwickelt sich bei Ecstasy äußerst selten ein täglicher Konsum; eher handelt es sich um eine Abhängigkeit, die sich im direkten Zusammenhang mit dem üblichen Setting, in dem die Droge konsumiert wird, entwickelt^{5,6,7}.

Speed bezeichnet die Substanz Amphetamin (alpha-Methylphenethylamin). Sie ist eine synthetisch hergestellte Substanz aus der Gruppe der Phenylethylamine, wirkt als Stimulans bzw. indirektes Sympathomimetikum und wird in der Behandlung von Narkolepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung eingesetzt.

Neurobiologisch schüttet Speed Noradrenalin und Dopamin im Verhältnis 3½ : 1 aus. Eine wesentliche Serotoninausschüttung wird nicht beobachtet. Die wiederholte Einnahme führt zu einer Tachyphylaxie (kurzfristige Toleranzentwicklung), was sich durch die erschöpften Neurotransmitter-Vorräte erklären lässt. Amphetamin ist ein zentral im Gehirn und Rückenmark wirkendes Sympathomimetikum, das den Organismus in einen ergotropen Zustand versetzt. Es erhöht die Wachheit, verringert das Schlafbedürfnis, erhöht Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit. Das Hunger- und Durstempfinden wird herabgesetzt. Es werden Tachykardien, Hypertonie, Bronchienerweiterung und eine Mundtrockenheit beschrieben. Weiter steigert es das Selbstbewusstsein bis hin zur Euphorie, erhöht die Risikobe-

reitschaft und verringert die Aggressionsschwelle. In weiterer Folge kann es zu einem gesteigerten Bewegungsdrang, Tremor, erhöhten Muskeltonus, Nystagmus und Hyperhidrose kommen. Die Pupillen weiten sich, es kann zu akutem Harnverhalt und zur Logorrhoe führen. Das sexuelle Verlangen ist zwar gesteigert, die sexuelle Leistungsfähigkeit kann jedoch herabgesetzt sein. Ähnlich wie bei anderen Amphetaminen stellt sich bei nachlassender Wirkung Nervosität und Abgespanntheit ein. Der Körper fordert eine dringend notwendige Ruhe. Das noch nicht abgebaute Amphetamin verhindert diese Forderung^{5,7}.

Crystal Meth oder **Methamphetamin** (N-methyl-alpha-Methylphenethylamin) ist eine synthetisch hergestellte Substanz aus der Stoffgruppe der Phenylethylamine. Es wurde in der Medizin als Arzneistoff verwendet (Pervitin).

Metamphetamin löst, wie alle Amphetamine, ein Hochgefühl aus, ein starkes Gefühl der Zuversicht und der Energie, eine Art hyperaktive Wachheit, gekoppelt mit Appetitlosigkeit und reduziertem Schmerzempfinden. Es gibt einen ursächlichen Bezug zwischen seiner Einnahme und Amnesie, Aggressivität und psychotischem Erleben bzw. Verhalten. Crystal Meth hat ein stark Sucht erzeugendes Potential.

Der Körper verfällt, da er im falschen Gefühl des Wohlbefindens schneller und weiter vom Drogengebraucher vorangetrieben wird. Das Hungergefühl ist stark reduziert. Die regelmäßigen User nehmen deutlich an Gewicht ab. Es kann auch zu bizarren, fahigen, manchmal gewalttätigen Verhalten kommen. Exzessive Dosen können zu zerebralen Krämpfen, starken Blutdruckabfällen bis zum Tod führen.

Hervorzuheben ist auch, dass im Falle einer Abhängigkeit nach Abklingen des Highs eine Phase des „Tweaking“ (to tweak engl. für: rumzupfen) durchlebt wird. Es ist ein hypernervöser Zustand, den der User als ein Gefühl der Leere mit einem starken Craving erlebt. Es kann soweit kommen, dass der Betreffende überzeugt davon ist, dass Ungeziefer unter der Haut krabbelt (Dermatozoen-Wahn), währenddessen sind auch andere psychotische Erlebnisse möglich. In dieser Zeit ist auch das Risiko der Selbstverletzung hoch. Die Entzugsphase kann oft erst sehr spät nach dem letzten Konsum einsetzen, ist aber umso intensiver und mit einer hohen Rückfallquote verbunden⁸.

Mephedron (Badesalz, MMC)

Mephedron (4-Methylmethcathinon) ist eine psychoaktive Substanz aus der Gruppe der Amphetamine und ist chemisch mit Cathinon, dem stimulierenden Wirkstoff des Kath-Strauches, und Metcathinon (Ephedron) verwandt. Dieses Stimulans und Entaktogen ist ein Hauptbestandteil der sogenannten Badesalz-Drogen oder Legal Highs.

Mephedron ist ein weißes fein- bis grobkristallines Pulver, das entweder nasal gezogen oder oral konsumiert wird. Die Droge hat eine euphorisierende Wirkung mit gesteigerter Aufmerksamkeit und Wachheit, Appetithemmung, Logorrhoe und erhöhter Offenheit. Es kann zu Problemen im Kurzzeitgedächtnis und bei der Konzentration führen. Die Herzfrequenz steigt an, Angst und ein Gefühl der Niedergeschlagenheit werden beschrieben. Der Konsument schwitzt oft stark, hat erweiterte Pupillen und eine veränderte Wahrnehmung. Das sexuelle Verlangen wird stimuliert, jedoch vermindert sich die sexuelle Leistungs- und Orgasmusfähigkeit. Die Erinnerung an die Zeit der Drogenwirkung ist meist verschleiert. Todesfälle sind bei Mischintoxikationen mit Mephedron aufgetreten. Beim „Herunterkommen“ treten ähnliche Symptome, wie bei den anderen Amphetaminen auch auf. Als besonders belastend wird das starke Craving, insbesondere bei nasalem Konsum, beschrieben. Als relativ junge Substanz ist noch wenig über das psychische und physische Abhängigkeitspotential bekannt^{9,10}.

Interaktionspotentiale der Amphetamine:

Alle Amphetamine interagieren mit den HIV-PIs, da sie alle über CYP2D6 abgebaut werden. RTV hemmt diesen Abbau, sodass von einer 5 bis 10-fach verstärkten Wirkung ausgegangen wird. Cobicistat hemmt weniger intensiv CYP2D6, sodass das Interaktionspotential wahrscheinlich geringer ist, aber nicht ausgeschlossen werden kann. Fallberichte beschreiben Herzrasen, Blutdruckanstieg und in einem Fall kam es mit sehr hohen RTV-Dosen zu tödlichen Nebenwirkungen. 10% der Kaukasier besitzen eine verminderte Inzidenz des CYP2D6, sodass bei diesen Patienten eine Überdosis wesentlich früher eintreten kann als bei anderen. Wenn die Einnahme unvermeidbar ist, ist mit einer niedrigen Dosis von ¼ der üblichen Amphetamin-Dosis auszugehen^{1-2,11-13}.

GHB (Liquid XTC)

GHB (Gamma-Hydroxybuttersäure) ist eng verwandt mit dem Neurotransmitter GABA (γ-Aminobuttersäure). In der Medizin wird es bei der Behandlung der Narkolepsie oder bei Alkohol-Entzugssymptomen (Alcover) angewendet.

Abhängig von der Dosis wirkt Liquid XTC entweder als Entaktogen, Muskelrelaxans oder als Schlafmittel. In niedrigen Dosen dominiert der stimulierende, aufputschende Effekt. Die Droge wirkt anxiolytisch, euphorisierend, antidepressiv, sexuell stimulierend, empathogen. In höheren Dosen ist GHB unter Umständen aphrodisierend und verstärkt, ähnlich wie bei Alkohol, die vorhandenen Stimmungen und Triebe. Wird die Dosis noch höher gewählt, kommt es zu Einschränkungen der motorischen Kontrolle, analog zum Alkoholrausch. GHB wirkt dann stark sedierend bis narkotisch. Diese Überdosen sind wegen der Gefahr der Atemdepression und des Atemstillstands gefährlich.

GHB wird nicht zum verwandten GABA metabolisiert, sondern verstärkt nur dessen dämpfende Wirkung. GHB erhöht auch die Dopamin-Ausschüttung. Beim Absetzen von GHB nach längerem Gebrauch stellen sich Entzugsbeschwerden, ähnlich denen der Benzodiazepinen ein, die jedoch in ihrer Intensität und Dauer nicht dasselbe Ausmaß erreichen¹⁴.

Interaktionspotential von GHB:

Die Abbauewege von GHB sind unklar, wahrscheinlich sind die Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4 beteiligt. Es gibt einen Fall, bei dem eine GHB-Toxizität unter Saquinavir/Ritonavir (SQV/r) auftrat, die mit epileptischen Anfällen, verlangsamtem Herzschlag, Atemdepression und Bewusstseinsverlust einherging. Eine niedrige GHB-Dosis unter RTV und Cobi ist notwendig^{1,2}.

In der folgenden Tabelle wird das Interaktionspotential der ART mit allen Partydrogen diskutiert. Die ART-Spiegel werden bei allen Partydrogen nicht beeinflusst.

UNSERE EXPERTEN

Leonie Meemken (Pharmazeutin)
Dr. med. Matthias Reisinger (Spezialist für Suchtmedizin)
Prof. Dr. med. Armin Rieger (HIV-Spezialist)

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich bitte an unsere Experten. Den Newsletter inklusive Literatur und das Anfrageformular finden Sie unter: www.meettheexperts.at

QUELLEN

- ¹ www. Tseng A. Hivclinic. ca. 2014.
- ² Antoniou T1, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Ann Pharmacother. 2002;36:1598-613.
- ³ D. Hellwinkel: Die systematische Nomenklatur der Organischen Chemie, 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1998, ISBN 3-540-63221-2
- ⁴ Claus-Jürgen Estler, Harald Schmidt: Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage, Schattauer Verlag, 2007, ISBN 978-3-7945-2295-8, S. 201-206.
- ⁵ Hans Cousto: Drogen-Mischkonsum. Das Wichtigste in Kürze zu den gängigsten (Party-) Drogen. Nachtschatten Verlag, Solothurn 2003, ISBN 3-03788-119-4.
- ⁶ Jürgen Neumeyer, Henning Schmidt-Semisch: Ecstasy – Design für die Seele?. Lambertus, Freiburg, 1997, ISBN 3-7841-0944-6.
- ⁷ Leslie Iversen: Speed, Ecstasy, Ritalin. Amphetamine – Theorie und Praxis. Verlag Hans Huber, 2006, ISBN 3-456-84519-7.
- ⁸ Foundation for a drug-free world. Fakten über Crystal Meth und Methamphetamin. Lfd.Nr. 20841-6-GER.
- ⁹ F. Patalong: Legal Highs – Auf dem Horrortrip durch Badesalz. In: Der Spiegel, 23. Januar 2011.
- ¹⁰ Spiegel Online: Mephedron wird EU-weit verboten, 3. Dezember 2010.
- ¹¹ Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. Antivir Ther. 2000;5:19.
- ¹² Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. Lancet. 1998; 28;352:1751-2.
- ¹³ Mirken B. Danger: possibly fatal interactions between ritonavir and „ecstasy,“ some other psychoactive drugs. AIDS Treat News. 1997;265:5.
- ¹⁴ Sneed, O.C. & Gibson, K.M. (2005): gamma-Hydroxybutyric acid. In: N. Engl. J. Med. Bd. 352, S. 2721-2732. PMID 15987921.

IMPRESSUM:

ÖSTERREICHISCHE AIDS GESELLSCHAFT, Buchfeldgasse 4/14, A-1080 Wien | **Ansprechpartnerin für das Projekt Meet the Experts:** Leonie Meemken, info@meettheexperts.at | **Korrespondenzadresse:** Dr. med. Matthias Reisinger, Facharzt für Lungenkrankheiten an der 1. Lungenabteilung, Otto-Wagner-Spital, Baumgartner Höhe 1, 1140 Wien.

Die Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert worden. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit und Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Übersicht über das Interaktionspotential zwischen Partydrogen und der ART ^{1,2}

Drogen	Interaktionspotential	Konsequenz	Kommentar
Alkohol	<p>1. Akut: Hemmung der Alkoholdehydrogenase kann zu erhöhten ABC-Spiegeln führen.</p> <p>2. Chronisch: Langfristig kann Alkohol CYP3A4 induzieren und die Spiegel der NNRTIs, PI, MVC, EVG/Co senken</p> <p>3. DDI kann wie Alkohol das Risiko einer Pankreatitis auslösen.</p>	2. Evtl. Wirkungsverlust von NNRTIs, PI, MVC, EVG/Co	<p>1. Interaktion klinisch nicht relevant</p> <p>2. Interaktion muss in PK-Studie bestätigt werden.</p> <p>3. DDI vermeiden.</p>
Amphetamine			
Crystal (Ice, Pervitin, Yaba, Methamphetamin, Thai-Pille, Tina)	Abbau über CYP2D6, kann durch RTV und evtl. Cobi gehemmt sein.	Hypertension, Hyperthermie, Krämpfe, Arrhythmien, Tachykardie	Unter RTV und Cobi: Start mit ¼ der üblichen Drogendosis, wenn Konsum unvermeidbar.
Ecstasy (E, X, XTC)			
Cannabis (THC)	THC ↑ RTV, Cobi	Halluzinationen, paranoides Denken, Angst, Panik	Wahrscheinlich klinisch nicht relevant.
Opioide			
Codein	Metabolit von Morphin ↑ ↓ PIs	1. Entzugssymptome, Verlust der Analgesie	Symptome beobachten.
Oxycodon		2. Opiattoxizität (Miosis, Hypotension, Verstopfung, Schläfrigkeit)	
Fentanyl	Fentanyl ↑ RTV 900 mg	Opiattoxizität	Klinisch wahrscheinlich in RTV-Booster-Dosis nicht relevant.
Tramal	Tramal ↑ 150% unter RTV	Opiattoxizität	
Morphin	RTV induziert GT: Morphin ↓ Aktiver Metabolit ↑	Entzugssymptome, Verlust der Analgesie	Auf Entzugssymptome achten. Klinische Relevanz unklar.
Heroin			
Buprenorphin Suboxone® Subutex® Temgesic®	Buprenorphin ↑	Starke Schläfrigkeit, Konzentrationsstörung, Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit	Klinisch relevante IA: Reduzierte Buprenorphin-Dosen, in Fallbeispiel 8 mg tgl. oder alle 2 Tage
Diverse			
Ketamin (Kit Kat, Special)	Ketamin ↑ RTV, Cobi	Respiratorische Depression, Halluzinationen, Bewusstseinsverlust	Vorsicht mit RTV und Cobi: niedrige Dosis, Patient über Anzeichen von Ketamin-Toxizität aufklären.
Kokain (Cake, Crack, Freebase, Koka, Koks)	<p>1. CYP 3A4-Inhibitor (RTV, COBI): Kokain ↑</p> <p>2. CYP 3A4-Induktor (NVP,EFV): lebertox. Metabolit: Norkokain</p>	<p>Monitoren:</p> <p>CNS: Tremor, Muskelzucken, paranoide Ideen</p> <p>CV: verstärkte RR</p> <p>GI: Erbrechen</p>	Klinische Relevanz bes. bei Patienten mit Cholinesterasemangel.
Liquid Ecstasy (GBL, GHB)	GHB ↑ wahrscheinlich unter RTV/Cobi	Fallbericht: GHB-Toxizität (Krämpfe, Bradykardie, Bewusstseinsverlust) unter SQV/r	niedrige Dosis, Patient über Anzeichen von GHB-Toxizität aufklären.
LSD (Acid, Trip)	Abbau unbekannt. Evtl. LSD ↑	Halluzinationen, Agitation	Vorsicht mit RTV und Cobi: niedrige Dosis, Patient über Anzeichen von LSD-Toxizität aufklären.
Poppers	Keine Interaktion	Schwindel, niedriger Blutdruck, Kreislaufkollaps	KI: mit Potenzpillen
Potenzpillen	Sildenafil ↑ Tadalafil ↑ LPV/r: Vardenafil ↑		Reduzierte Dosis: Sildenafil: 25 mg/48h Tadalafil: 10 mg/24h Vardenafil: KI mit LPV/r
Tranquilizer Benzodiazepine, Rohhypnol, Valium		Benommenheit, Desorientierung	KI: Alprazolam, Midazolam, Triazolam Dosisred.: Diazepam, Flunitrazepam Alternativen: Lorazepam, Oxazepam, Temazepam