



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Titulo del documento: Triazolam
Fecha CDS que reemplaza : 04 de diciembre de 2007
Fecha efectiva: 06 de Septiembre de 2013
Versión CDS : 3.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

SOMESE

2. COMPOSICION CUALICUANTITATIVA

Disponible en forma de tabletas cada una de las cuales contiene 0,25 mg de triazolam.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Triazolam está indicado en el manejo de pacientes con insomnio transitorio e insomnio durante un corto período de tiempo. También está indicado a manera de terapia coadyuvante por poco tiempo en el manejo de ciertos pacientes con insomnio durante un largo período de tiempo.

4.2 Posología y método de administración

Es importante personalizar la dosificación de las tabletas de triazolam a fin de obtener el máximo beneficio con sus efectos y para ayudar a evitar de manera significativa sus efectos adversos. La dosis recomendada para la mayoría de los adultos es de 0.25 mg antes de acostarse. Una dosis de 0.125 mg puede ser suficiente para pacientes seleccionados. La dosis de 0.5 mg deberá reservarse para aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a una dosis más baja.

En pacientes geriátricos y/o debilitados, el rango de la dosificación recomendada es 0.125 mg - 0.25 mg. La terapia deberá iniciarse a 0.125 mg en esta clase de pacientes. Tal como sucede con todas las medicaciones, deberá usarse la dosis efectiva más baja.

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de triazolam en personas menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Triazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a cualquier componente de la formulación del producto.

Se contraindica la coadministración de triazolam con ketoconazol, itraconazol, nefazodona e inhibidores de la proteasa del VIH (véase la Sección **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

4.3 Advertencias y Precauciones

Miastenia grave y glaucoma. Insuficiencia renal o hepática. Puede producir somnolencia, por lo tanto se debe evitar manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Deberá tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con deterioro de la función hepática, insuficiencia pulmonar severa, o apnea durante el sueño. En pacientes con función respiratoria deteriorada, se han reportado de manera infrecuente depresión respiratoria y apnea.

En pacientes de edad avanzada y/o debilitados, se recomienda iniciar el tratamiento con triazolam a la dosis de 0.125 mg a fin de disminuir la posibilidad de desarrollo de sobredosificación, mareos, o deterioro de la coordinación. En otros adultos, la dosis recomendada es de 0.25 mg. (Véase sección 4.2 **Posología y método de administración**).

Deberá advertirse a los pacientes de abstenerse de tomar triazolam en circunstancias en donde no sea posible dormir una noche completa ni la eliminación de la droga por el cuerpo antes de que necesiten estar nuevamente activos y funcionales, e.g., un vuelo nocturno de menos de 7-8 horas, debido a que se han reportado episodios amnésicos en tales situaciones.

El desarrollo de dependencia es bajo si se utiliza triazolam a las dosis recomendadas y en tratamientos de corto plazo. Sin embargo, tal como sucede con todas las benzodiazepinas, el riesgo de desarrollar dependencia se incrementa con el uso de dosis altas y durante largos periodos de tiempo y se incrementará aún más en pacientes que tengan antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Se han reportado síntomas de abstinencia, incluyendo ataques epilépticos, en aquellos casos en los cuales los pacientes suspenden abruptamente el uso de múltiples dosis diarias de triazolam.

Si bien las benzodiazepinas no son agentes depresogénicos, pueden estar asociados con depresión mental la cual puede o no estar asociada con ideas de suicidio o intentos reales de suicidio. Esto ocurre de una manera muy poco frecuente e impredecible. Por lo tanto, triazolam deberá usarse con cautela y el tamaño de la prescripción deberá limitarse en aquellos pacientes con signos y síntomas de un desorden depresivo o con tendencias suicidas.

Tal como sucede con otras benzodiazepinas y drogas con actividad sobre el SNC, se han reportado en muy raras ocasiones con el uso de triazolam tres grupos de síntomas idiosincráticos, los cuales pueden superponerse: síntomas amnésicos (amnesia

anterógrada con comportamiento apropiado o inapropiado); estados confusionales (desorientación, pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, y/o embotamiento de la conciencia); y un estado agitacional (inquietud, irritabilidad y excitación). Frecuentemente, otros factores pueden contribuir con dichas reacciones idiosincráticas; v.g., ingesta concomitante de alcohol u otras drogas, privación del sueño, y un estado premórbido anormal, etc.

Se ha informado de eventos complejos relacionados con el comportamiento del sueño como “conducir dormido” (es decir, conducir un automóvil sin estar completamente despierto luego de tomar un sedante-hipnótico, con amnesia del evento) en pacientes que no están completamente despiertos después de tomar un sedante-hipnótico, incluido el triazolam. Estos y otros eventos complejos relacionados con el comportamiento del sueño se pueden presentar con los sedantes-hipnóticos, incluido el triazolam, sólo en dosis terapéuticas. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con sedantes-hipnóticos parece aumentar el riesgo de dichos comportamientos, al igual que el uso de sedantes-hipnóticos en dosis que sobrepasan la máxima dosis recomendada. Debido al riesgo que corren el paciente y la comunidad, la suspensión del uso de los sedantes-hipnóticos se debe considerar como una opción firme en pacientes que informan dichos eventos (Véase la Sección **4.8 Efectos indeseables**).

Se ha informado de reacciones anafilácticas y anafilactoides, incluidos unos pocos casos mortales de anafilaxia, en pacientes que reciben triazolam. Se ha informado de casos de angioedema que involucra la lengua, la glotis o la laringe en pacientes que han tomado la primera dosis o las dosis subsiguientes de sedantes-hipnóticos, incluido el triazolam (Véase la Sección **4.8 Efectos indeseables**).

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Las benzodiazepinas producen un efecto depresor aditivo cuando se coadministran con alcohol u otros depresores del SNC.

Pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas en aquellos casos en que se administre triazolam junto con drogas que interfieran con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente, la citocromo P4503A4) pueden incrementar la concentración de triazolam e intensificar su actividad. La información proveniente de estudios clínicos con triazolam, estudios *in vitro* con triazolam, y estudios clínicos con drogas con un metabolismo similar al del triazolam suministran evidencias de grados variables de interacción y de la posible interacción del triazolam con cierto número de drogas. Con base en el grado de interacción y el tipo de información disponible, se suministran a continuación las siguientes recomendaciones:

- Esta contraindicada la coadministración de triazolam con ketoconazol, itraconazol, y nefazodona.
- Las interacciones que involucran los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir) y triazolam son complejas y dependen del tiempo. Las bajas dosis a corto plazo del ritonavir produjeron una gran insuficiencia en la depuración del triazolam (menos del 4% de los valores de control), prolongó su vida media de eliminación y aumentó los efectos clínicos. Se contraindica la coadministración de triazolam con inhibidores de la proteasa del VIH (véase la Sección **4.3 Contraindicaciones**).
- No se recomienda la coadministración de triazolam con otros antimicóticos del tipo de los azoles.

- Se aconseja tomar medidas de precaución tendientes a reducir la dosis en caso de que se coadministre triazolam con cimetidina o con antibióticos macrólidos tales como eritromicina, claritromicina, y troleandomicina.
- Se recomienda cautela al coadministrar triazolam con isoniazida, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, diltiazem, y verapamilo.

4.6 Fertilidad, embarazo y la lactancia

Es inconsistente la información disponible sobre teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo postnatal y el comportamiento luego de un tratamiento con benzodiazepinas. Existen evidencias provenientes de algunos estudios iniciales realizados con otros miembros de la familia de las benzodiazepinas en el sentido de que la exposición *in utero* puede estar asociada con malformaciones fetales. Los últimos estudios realizados con esta clase de drogas no han proporcionado evidencias claras acerca del desarrollo de cualquier tipo específico de defecto. Se ha reportado que los niños expuestos a las benzodiazepinas durante la etapa final del tercer trimestre de embarazo o durante el trabajo de parto presentan ya sea el síndrome de infante floppy (flotante) o síntomas de abstinencia neonatales. En caso de que se use el triazolam durante el embarazo, o quede la paciente en embarazo mientras sigue un tratamiento con triazolam, la paciente deberá recibir advertencias acerca de los peligros potenciales para el feto.

Triazolam no deberá usarse en madres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

Debe advertirse a los pacientes de abstenerse de conducir vehículos u otras maquinarias peligrosas al siguiente día de haber tomado la dosis nocturna de triazolam, y hasta el momento en que no presenten somnolencia o mareos durante las horas del día.

4.8 Efectos indeseables

En estudios controlados con placebo realizados con triazolam, el efecto indeseable más problemático fue la sedación (somnolencia, mareos, aturdimiento, y/o falta de coordinación), el cual se consideró como una extensión de la actividad farmacológica de la droga. Entre los eventos adversos encontrados con una menor frecuencia se incluyen los estados de confusión o el deterioro de la memoria, depresión del SNC, y trastornos visuales.

Además de los efectos antes mencionados, se han reportado en muy raras ocasiones otros eventos durante el uso clínico del triazolam en todo el mundo: agresividad, pérdida del equilibrio, insomnio transitorio después de la discontinuación de la droga, alucinaciones, síncope y sonambulismo (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Aunque la frecuencia absoluta de efectos adversos con triazolam es baja, puede existir una relación con la cantidad de dosis usada. Los efectos secundarios de las benzodiazepinas que corresponden a extensiones de sus acciones farmacológicas, v.g., somnolencia, mareos, aturdimiento, o amnesia, son claramente dosis dependientes. No se ha establecido aún la relación de la dosis con el riesgo de desarrollar otras reacciones adversas.

Los siguientes eventos adversos se informaron durante la **vigilancia posterior al mercadeo**:

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones de hipersensibilidad incluidas edema angioneurótico, reacción anafilactoide, edema alérgico y choque anafiláctico (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

4.9.Sobredosis

Los síntomas de la sobredosificación con triazolam corresponden a extensiones de su acción farmacológica, y han incluido lo siguiente: somnolencia, arrastre de las palabras al hablar, incoordinación motora, coma, y depresión respiratoria. Son raras las secuelas a menos que se ingieran concomitantemente otras drogas y/o etanol. El tratamiento de la sobredosificación fundamentalmente es de soporte de la función respiratoria y cardiovascular. No se ha determinado el valor de la diálisis en la sobredosificación. Puede usarse flumazenil a manera de coadyuvante en el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosificación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

En estudios hechos en laboratorios de sueño, el triazolam en tabletas redujo en grado significativo la latencia del sueño, aumentó la duración del sueño, y redujo el número de despertares nocturnos. Después de 2 semanas de administración nocturna consecutiva se reduce el efecto del fármaco sobre el tiempo total de vigilia, y los valores registrados en el último tercio de la noche se aproximan a los niveles iniciales.

En la primera o la segunda noche después de suspender el fármaco (primera o segunda noche post-fármaco), el tiempo total de sueño, el porcentaje de tiempo de sueño, y la rapidez en la conciliación a menudo fueron significativamente más cortos que en las noches iniciales (previas al fármaco). Este efecto se conoce con el nombre de insomnio de “rebote”.

El tipo y la duración de los efectos hipnóticos y el perfil de los efectos indeseados durante la administración de los fármacos del tipo de las benzodiazepina pueden estar bajo la influencia de la vida media biológica del fármaco administrado y de los metabolitos activos que se formen. Cuando las vidas medias son prolongadas, el fármaco o sus metabolitos se pueden acumular durante periodos de administración nocturna y asociarse con deterioro del desempeño cognoscitivo y motor durante las horas de vigilia; la posibilidad de interacción con otros fármacos psicoactivos o alcohol estará reforzada. En contraposición, si las vidas medias son cortas, el fármaco y sus metabolitos desaparecerán del organismo antes de la ingestión de la siguiente dosis, y los efectos residuales relacionados con sedación excesiva o depresión del SNC deben ser mínimos o inexistentes. Con todo, con el uso nocturno durante un periodo prolongado se pueden desarrollar la tolerancia farmacodinámica o la adaptación a algunos de los efectos de los hipnóticos de tipo benzodiazepina. Si el fármaco tiene una vida media de eliminación corta, es posible que se presente una deficiencia relativa del fármaco o sus metabolitos activos (es decir, en relación con el receptor) en algún momento en el intervalo entre el uso de cada noche. Esta secuencia de eventos puede dar cuenta de dos hallazgos clínicos que se han informado después de varias semanas

de uso nocturno de hipnóticos de tipo benzodiazepina de eliminación rápida: 1) aumento del despertar durante el último tercio de la noche y 2) aparición de un aumento de la ansiedad diurna después de 10 días de tratamiento continuo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El triazolam es un hipnótico con una vida media plasmática corta informada en el intervalo de 1,5 a 5.5 horas. En sujetos normales tratados durante 7 días con cuatro veces la dosificación recomendada, no hubo evidencia de alteración de la biodisponibilidad sistémica, velocidad de eliminación, o acumulación. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. Luego de las dosis recomendadas de triazolam se observan niveles plasmáticos pico en el intervalo de 1 a 6 ng/mL. Los niveles plasmáticos alcanzados son proporcionales a la dosis administrada.

El triazolam y sus metabolitos, principalmente en la forma de glucurónidos conjugados, que presumiblemente son inactivos, se excretan en principio por la orina. Tan solo unas pequeñas cantidades de triazolam sin metabolizar aparecen en la orina. Los dos metabolitos primarios dieron cuenta de 79,9% de la excreción urinaria. La excreción urinaria pareció ser bifásica en su curso temporal.

Las concentraciones extremadamente altas de triazolam no desplazan a la bilirrubina ligada a la albúmina sérica humana *in vitro*.