

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Halcion 0,125 mg comprimidos

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene 0,125 mg de triazolam.

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene 72 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Comprimidos

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Halcion (Triazolam) está indicado en el tratamiento de pacientes con insomnio transitorio.

Al igual que el resto de las benzodiazepinas, Halcion está sólo indicado cuando el trastorno del sueño es agudo, discapacitante, o causa agotamiento extremo.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología:

La duración del tratamiento deberá ser lo más corta posible, no sobrepasando generalmente un período de dos semanas. El proceso de retirada gradual deberá ser adaptado, de forma individual, para cada paciente.

En ciertos casos puede ser necesaria la prolongación del tratamiento por un período superior a las dos semanas, para lo cual será necesario realizar una reevaluación del estado del paciente.

El fármaco deberá administrarse inmediatamente antes de acostarse.

La dosis recomendada para la mayoría de adultos es de 0,25 mg. Una dosis de 0,125 mg puede considerarse suficiente en determinados pacientes. La dosis de 0.5 mg debe reservarse para aquellos pacientes adultos que no respondan adecuadamente a una dosis menor.

En pacientes ancianos o debilitados, el rango de dosis recomendado es de 0,125 mg a 0,25 mg. En este grupo de pacientes, el tratamiento debe iniciarse con una dosis de 0,125 mg. Al igual que con todos los medicamentos, debe usarse la dosis eficaz mas baja.

El tratamiento deberá iniciarse con la dosis mínima recomendada. No debe sobrepasarse la dosis máxima debido al incremento del riesgo de efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC). En pacientes con alteraciones de la función hepática o renal, deberá administrarse una dosis reducida.

#### *Población pediátrica*

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Halcion está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a las benzodiacepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Halcion también está contraindicado en pacientes con miastenia gravis, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea del sueño e insuficiencia hepática grave.

La coadministración de triazolam con ketoconazol, itraconazol, nefazodona, efavirenz e inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH está contraindicada (ver sección 4.5).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El uso concomitante de Halcion y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción conjunta de medicamentos sedantes, benzodiacepinas o medicamentos relacionados, como Halcion con opioides, debe reservarse para aquellos pacientes para quienes no son posibles tratamientos alternativos. Si se toma la decisión de prescribir Halcion en combinación con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver régimen de dosificación en la sección 4.2).

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por este motivo, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando corresponda) para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

##### Tolerancia

Tras su uso continuado durante varias semanas, puede desarrollarse alguna pérdida de eficacia del efecto hipnótico de las benzodiacepinas.

##### Dependencia

El tratamiento con benzodiacepinas puede originar dependencia física y psíquica a estos fármacos. El riesgo de dependencia aumenta al aumentar la dosis administrada y con la duración del tratamiento, y es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas.

Síntomas de abstinencia: una vez desarrollada dependencia, la supresión brusca del tratamiento va acompañada de la aparición de los síntomas de abstinencia. Estos síntomas pueden ser: dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves pueden producirse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y entumecimiento en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote: al cesar la administración del tratamiento hipnótico puede producirse un síndrome transitorio, por el cual, los síntomas que llevan al tratamiento con benzodiacepinas (insomnio), pueden originarse de nuevo, con mayor intensidad. Este síndrome puede ir acompañado por otras reacciones, tales como, cambios del estado de ánimo, ansiedad o alteraciones del sueño inquietud.

Dado que el riesgo de fenómenos de abstinencia / fenómenos de rebote es mayor tras la retirada brusca del tratamiento, se recomienda realizar una retirada gradual del fármaco.

##### Duración del tratamiento

Triazolam debe utilizarse fundamentalmente para el tratamiento ocasional a corto plazo del insomnio, por lo general durante un periodo máximo de entre 7 y 10 días.

La duración del tratamiento deberá ser lo más corta posible (ver sección 4.2), y no debería sobrepasar un período de dos semanas. El proceso de retirada gradual se adaptará de forma individualizada a cada paciente. El tratamiento por un período superior a dos semanas, no deberá realizarse sin una reevaluación de la situación del paciente.

Cuando se inicie el tratamiento, puede ser útil, informar al paciente que éste será de duración limitada, así como explicarle exactamente cómo deberá disminuir progresivamente la dosis.

Por otra parte, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición del *fenómeno de rebote*, de este modo, se minimiza la ansiedad que pudiera producirle la aparición de tales síntomas durante el período de retirada del tratamiento.

Hay indicios de que, en el caso de benzodiazepinas de acción corta, los síntomas de retirada del fármaco puedan manifestarse también durante el intervalo de dosificación, especialmente en el caso de dosificaciones altas.

#### Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Este efecto se produce principalmente varias horas después de la administración del fármaco, por ello, y a fin de reducir este riesgo, los pacientes deberán asegurarse, antes de la administración de estos fármacos, de que tienen la posibilidad de dormir ininterrumpidamente durante 7-8 horas (ver sección 4.8).

#### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

El uso de benzodiazepinas puede originar reacciones tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre la conducta. Si se produjeran estos síntomas, debe interrumpirse el tratamiento. Estos síntomas es más probable que se produzcan en niños y en ancianos.

#### Grupos específicos de pacientes

##### Debe procederse con precaución en pacientes ancianos o debilitados.

En pacientes ancianos y/o debilitados, se recomienda iniciar el tratamiento con triazolam a una dosis de 0,125 mg para disminuir la posibilidad de desarrollar sobredosis, mareo y alteración de la coordinación (ver sección 4.2). En otros adultos, la dosis recomendada es de 0,25 mg (ver sección 4.2).

No está recomendado el uso de triazolam en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a que no se dispone de suficientes datos de seguridad y eficacia (ver sección 4.2).

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se recomiendan dosis bajas, debido al riesgo de depresión respiratoria. En pacientes con la función respiratoria comprometida, se han notificado casos poco frecuentes de depresión respiratoria y apnea.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Las benzodiazepinas no están indicadas para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave, debido a que pueden desarrollar encefalopatía (ver sección 4.3).

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento primario de enfermedades psicóticas.

Aunque las benzodiazepinas no causan depresión por sí mismas, pueden estar relacionadas con depresión mental, la cual puede o no estar asociada a ideas de suicidio o intentos reales de suicidio. Esto ocurre de forma poco frecuente e impredecible. Por este motivo, triazolam se debe utilizar con precaución y prescribirse de forma limitada a aquellos pacientes que presenten signos o síntomas de trastorno depresivo o tendencias suicidas. Las benzodiazepinas no deberían utilizarse como único tratamiento en la depresión o depresión asociada con ansiedad (el suicidio podría verse precipitado en tales pacientes).

Halcion debe utilizarse con precaución extrema, y en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas. Las benzodiazepinas tienen un efecto aditivo cuando se administran junto con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. No se recomienda la administración concomitante de alcohol. Triazolam debe usarse con precaución cuando se combina con depresores del sistema nervioso central (ver sección 4.5).

Se han notificado acontecimientos relacionados con conductas complejas durante el sueño, como conducir mientras no se está completamente despierto tras la ingestión de un hipnótico-sedante,

incluido triazolam, presentando amnesia del evento. Esta y otras conductas complejas durante el sueño pueden ocurrir con hipnóticos-sedantes, incluido triazolam, solos y a dosis terapéuticas. El uso de alcohol y otros depresores del sistema nervioso central junto con hipnóticos-sedantes, parece incrementar el riesgo de esas conductas, al igual que lo hace el uso de hipnóticos-sedantes a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. La interrupción del tratamiento con hipnóticos-sedantes debe ser considerada en pacientes que sufren estos acontecimientos, debido al riesgo que ello supone para el paciente y la comunidad (ver sección 4.8).

#### Reacciones anafilácticas y anafilactoides

Se han notificado reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, incluyendo raros casos mortales de anafilaxis, en pacientes en tratamiento con triazolam. Casos de angioedema afectando la lengua, glotis o laringe han sido notificados tras la primera o sucesivas administraciones de hipnóticos-sedantes, entre los que se incluye triazolam (ver sección 4.8).

#### Este medicamento contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Pueden producirse interacciones farmacocinéticas cuando se administra triazolam junto con otros fármacos que interfieran con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P 4503A4) pueden incrementar la concentración de triazolam y aumentar su actividad. Datos obtenidos de estudios clínicos con triazolam, de estudios in vitro con triazolam, y de estudios clínicos con fármacos que se metabolizan de forma similar al triazolam, proporcionan evidencia de grados de interacción variables y posibles interacciones de triazolam con otros fármacos. En base al grado de interacción y al tipo de datos disponibles, se dan las siguientes recomendaciones:

- La administración conjunta de triazolam con ketoconazol, itraconazol y nefazodona está contraindicada.
- No se recomienda la administración de triazolam con antifúngicos tipo azólico.
- Se recomienda tener precaución y considerar una reducción de dosis cuando se administre triazolam conjuntamente con cimetidina o con antibióticos macrólidos tales como eritromicina, claritromicina, y troleandomicina.
- Se recomienda tener precaución cuando se administre triazolam con isoniacida, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, diltiazem y verapamilo.
- Los anticonceptivos orales e imatinib, pueden dar lugar a un incremento de los efectos clínicos de triazolam por la inhibición de la isoenzima CYP3A4. Por lo tanto se recomienda tener precaución en caso de uso conjunto con triazolam.
- Rifampicina y carbamazepina inducen el CYP3A4. Por lo tanto, el efecto de triazolam puede verse disminuido significativamente durante el tratamiento con rifampicina o carbamazepina. Los pacientes que están siendo tratados con triazolam deben cambiar a otro tipo de hipnótico, que sea eliminado principalmente en forma de glucurónido.
- Las interacciones entre los inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (por ejemplo ritonavir) y triazolam son complejas y tiempo dependientes. Bajas dosis de ritonavir a corto plazo tuvieron como resultado una gran alteración del aclaramiento de triazolam (menos del 4% de los valores control), la prolongación de su vida media de eliminación y potenciación de sus efectos clínicos. Esta contraindicada la administración concomitante de triazolam con inhibidores de la proteasa (ver sección 4.3).
- Efavirenz inhibe el metabolismo oxidativo de triazolam y puede tener efectos que supongan una amenaza para la vida, como la prolongación de la sedación y depresión respiratoria. Como medida de precaución, el tratamiento concomitante está contraindicado.
- La administración conjunta de aprepitant y triazolam puede producir una potenciación de los efectos clínicos, debido a la inhibición del enzima CYP3A4. Esta interacción puede requerir una disminución de la dosis de triazolam.
- Halcion debe usarse con precaución cuando se combina con depresores del sistema nervioso central. No se recomienda la administración concomitante con alcohol. Puede producirse un

aumento del efecto depresor sobre el sistema nervioso central, aumentando el riesgo de depresión respiratoria, coma y muerte con el uso concomitante de medicamentos sedantes, benzodiazepinas o medicamentos relacionados, como Halcion con antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, opioides, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. Debe limitarse la dosis y la duración de la administración conjunta de estos medicamentos. En el caso de analgésicos narcóticos, puede producirse también aumento de la euforia, lo que conduciría a un aumento de la dependencia psíquica (ver sección 4.4).

- La administración concomitante con zumo de pomelo ha mostrado un incremento en la biodisponibilidad de triazolam.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización de triazolam en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

Los datos relativos a la teratogenicidad y efectos en el desarrollo postnatal y comportamiento tras el tratamiento con benzodiazepinas son contradictorios. Existen evidencias de estudios preliminares con otras benzodiazepinas que indican que la exposición en útero puede estar asociada con malformaciones. Estudios posteriores no han proporcionado una evidencia clara de ningún tipo de defecto.

Cuando el fármaco se prescriba a una mujer en edad fértil, debe ser advertida sobre la necesidad de avisar al médico si tuviera intención de quedarse embarazada o si tuviera sospecha de estarlo debido al potencial peligro para el feto.

Si triazolam se utiliza durante el embarazo o la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con este fármaco, la paciente debe ser advertida del potencial riesgo para el feto.

Si por razones médicas se administrara triazolam durante la última fase del embarazo o durante el parto, pueden esperarse efectos sobre el recién nacido, tales como hipotermia, hipotonía (síndrome del niño hipotónico), y depresión respiratoria moderada debido a la acción farmacológica del fármaco.

Se ha comunicado que los lactantes expuestos a las benzodiazepinas durante el final del tercer trimestre del embarazo o durante el parto pueden presentar síndrome del niño hipotónico o desarrollar dependencia física y puede existir también el riesgo de que desarrollen síndrome de abstinencia en el período postnatal o síntomas de abstinencia neonatal.

##### Lactancia

Dado que se ha detectado la presencia de benzodiazepinas en la leche materna, triazolam no debe administrarse a mujeres lactantes.

##### Fertilidad

No se ha observado ningún efecto en la fertilidad en los estudios en animales a dosis muy superiores a las utilizadas a nivel clínico (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Triazolam induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Asimismo, es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Durante el tratamiento con triazolam pueden presentarse las siguientes reacciones adversas: somnolencia durante el día, embotamiento afectivo, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopia. Estas reacciones se producen principalmente durante el inicio del tratamiento, y suelen desaparecer a lo largo del mismo.

#### Amnesia

A dosis terapéuticas puede producirse amnesia anterógrada, aumentando este riesgo con dosis mayores que las terapéuticas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con cambios de la conducta (ver sección 4.4).

Datos de diferentes fuentes indican que la amnesia anterógrada puede producirse con este fármaco con mayor frecuencia que con otros hipnóticos. Sin embargo, los resultados de estudios comparativos no reflejan esta evidencia.

#### Depresión

Durante el tratamiento con benzodiazepinas pueden desenmascarse depresiones preexistentes.

#### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Durante el tratamiento con benzodiazepinas, se han descrito reacciones tales como: inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre la conducta. Estos efectos pueden ser agudos con este fármaco, y se producen con mayor frecuencia en niños y ancianos.

#### Dependencia

El tratamiento (incluso a dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia física: la interrupción del tratamiento puede originar fenómenos de rebote o síndrome de abstinencia (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se ha notificado casos de abuso.

Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con Triazolam, siguiendo las siguientes frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización con frecuencia no conocida.

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					
					Shock anafiláctico, reacción anafilactoide, angioedema, edema alérgico, hipersensibilidad (ver sección 4.4)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
		Estado confusional, insomnio*			Agresión, alucinación, sonambulismo, amnesia anterógrada, inquietud, agitación,

					irritabilidad, trastorno delirante, ataques de ira, pesadillas, psicosis, comportamiento inapropiado (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso					
	Somnolencia, mareo, ataxia, cefalea	Alteración de la memoria			Síncope, sedación, nivel de conciencia disminuido, trastorno del habla, alteración de la atención, disgeusia
Trastornos oculares					
		Alteración visual			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
					Depresión respiratoria ( <i>en pacientes con la función respiratoria comprometida</i> )
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
			Exantema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
			Miastenia		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
					Cambio en la libido
Trastornos gastrointestinales					
					Trastornos gastrointestinales
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
					Caída
* estas reacciones adversas también ocurrieron durante la experiencia post-comercialización					

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis con triazolam no debería suponer una amenaza para la vida, a no ser que estuviera combinada con otros agentes depresores del sistema nervioso central (incluido el alcohol).



En el tratamiento de la sobredosis por cualquier fármaco, debe tenerse en cuenta que se han podido ingerir diferentes agentes.

Tras una sobredosis con benzodiazepinas orales, debe inducirse el vómito (dentro de la hora siguiente a la sobredosificación) si el paciente está consciente, o realizar un lavado gástrico con ventilación pulmonar si el paciente está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, debe administrarse carbón activado para reducir la absorción. Debe prestarse atención especial al control de las funciones respiratoria y cardiovascular, si el paciente requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Flumazenil puede utilizarse como complemento en el manejo de las funciones respiratoria y cardiovascular asociadas con la sobredosis. La utilidad de la diálisis no se ha establecido.

Los síntomas de la sobredosis con triazolam están relacionados con su acción farmacológica e incluyen somnolencia, habla arrastrada, falta de coordinación motora, coma y depresión respiratoria. La sobredosis de benzodiazepinas se manifiesta generalmente por una depresión del sistema nervioso central de diferente intensidad, desde somnolencia a coma. En casos leves, la sintomatología incluye somnolencia, confusión mental y letargo. En casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma, y muy raramente muerte. La aparición de secuelas graves es rara salvo que se ingieran de forma conjunta otros medicamentos o alcohol.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Triazolam es una benzodiazepina con efectos ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, así como con posibles características miorelajantes y anticonvulsivantes.

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes, derivados de benzodiazepinas, código ATC: N05CD05

En estudios clínicos del sueño, triazolam comprimidos disminuyó significativamente la latencia del sueño, incrementó la duración del sueño, y disminuyó el número de despertares nocturnos. Tras 2 semanas de administración nocturna consecutiva, el efecto del medicamento en el tiempo total de permanencia despierto se vió disminuido, y los valores registrados en el último tercio de la noche, se aproximan a niveles basales.

En la primera y/o segunda noche tras la suspensión del tratamiento, el tiempo total de sueño, el porcentaje de tiempo pasado durmiendo, y la rapidez de quedarse dormido, con frecuencia fueron significativamente inferiores que en las noches anteriores al tratamiento (basales). Este efecto con frecuencia se denomina “insomnio de rebote”.

El tipo y duración de los efectos hipnóticos y el perfil de efectos no deseados durante la administración de benzodiazepinas puede verse influenciado por la vida media biológica del medicamento administrado y los metabolitos activos formados. Cuando las vidas medias son largas, el medicamento o los metabolitos se pueden acumular durante periodos de administración nocturna y asociarse con alteraciones de la función cognitiva y motora durante las horas de vigilia; la posibilidad de interacción con otros medicamentos psicoactivos y alcohol se verá incrementada. Por el contrario, si la vida media es corta, el medicamento y los metabolitos se eliminarán antes de la toma de la siguiente dosis, y los efectos relacionados con la excesiva sedación o depresión del sistema nervioso central, serán mínimos o ausentes. No obstante, durante el uso nocturno por un periodo prolongado de tiempo, puede desarrollarse tolerancia farmacodinámica o adaptación a algunos efectos de las benzodiazepinas hipnóticas. Si el medicamento tiene una semivida de eliminación corta, es posible que se de una deficiencia relativa del medicamento o de sus metabolitos activos (por ejemplo relacionada con los sitios del receptor), en algún punto en el intervalo entre cada uso nocturno. Esta secuencia de eventos explicaría dos hallazgos clínicos notificados tras varias semanas de uso nocturno de benzodiazepinas hipnóticas de rápida eliminación: 1) incremento de la vigilia durante el último

tercio de la noche y 2) aparición de un incremento de la ansiedad durante el día tras 10 días de tratamiento continuo.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

En adultos, una dosis única de 0,25 mg alcanza una  $C_{max}$  de  $2,02 \pm 0,15$  ng/ml en un  $T_{max}$  de  $0,96 \pm 0,1$  hora. La vida media de eliminación es de 1,5 - 5,5 horas. En voluntarios sanos tratados durante 7 días con una dosis cuatro veces superior a la recomendada, no hubo evidencia de alteración de la biodisponibilidad sistémica, tasa de eliminación, o acumulación. El pico de los niveles plasmáticos se alcanzaba dentro de las 2 horas siguientes a la administración oral. Siguiendo las dosis recomendadas de triazolam, el pico de los niveles plasmáticos se observa en el rango de 1 a 6 ng/ml. Los niveles plasmáticos alcanzados son proporcionales a la dosis dada.

En pacientes geriátricos, la  $C_{max}$  aumenta aproximadamente en un 50%, manteniéndose invariables el  $T_{max}$  y la vida media de eliminación.

En voluntarios sanos, el volumen de distribución fue de aproximadamente 0,67 l/Kg (rango entre 0,57 y 0,86 l/Kg) después de una dosis de entre 0,125 y 1 mg.

Triazolam se une a las proteínas plasmáticas, siendo la fracción libre entre 9,9 y 25,7%. Esta fracción no varía en ancianos.

Triazolam se metaboliza vía citocromo P 450. Existe un metabolito activo, el  $\alpha$ -hidroxibenzodiazepina, cuya vida media de eliminación es de 3,9 horas.

Triazolam y sus metabolitos, principalmente como conjugados glucurónidos, los cuales son supuestamente inactivos, se excretan principalmente en la orina. Sólo una pequeña cantidad de triazolam sin metabolizar aparece en la orina. Los dos metabolitos principales constituyen el 79,9% de la excreción urinaria. La excreción urinaria parece ser bifásica en su curso temporal.

Concentraciones extremadamente elevadas de triazolam no desplazan la bilirubina ligada a albúmina sérica humana in vitro

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Sobredosis: Los experimentos en animales han indicado que puede producirse colapso cardiopulmonar tras la administración de altas dosis por vía intravenosa de triazolam (aproximadamente 100 mg/kg, 10.000 veces la dosis máxima para humanos). Fue posible la reanimación de los animales con el uso de ventilación mecánica y perfusión intravenosa de bitartrato de norepinefrina y bitartrato de metaraminol. Los estudios realizados en animales sugieren que una diuresis forzada o hemodiálisis tienen poca utilidad en el tratamiento de la sobredosis.

Triazolam no demostró potencial mutagénico ni clastogénico. No fue carcinogénico en estudios de 2 años de duración realizados en roedores.

En un estudio de desarrollo embrionario realizado durante la organogénesis en ratas, a dosis 600 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos se observó un aumento de las pérdidas post-implantación así como variaciones y malformaciones esqueléticas (incluyendo ausencia del quinto metacarpiano, osificación incompleta del esternón y ausencia de vértebras y costillas). No hubo efectos tóxicos a dosis de hasta 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos. En un estudio en conejos llevado a cabo durante la organogénesis, a dosis iguales o superiores a 400 veces la dosis máxima recomendada en humanos se detectó microftalmia y malformaciones esqueléticas (esternón asimétrico y ausencia del primer metacarpo y falanges).

En un estudio de reproducción de una generación, no se observaron efectos sobre el apareamiento en ratas macho y hembra a dosis iguales o superiores a 100 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina, Docusato sódico (85%) con benzoato sódico (15%), Estearato de magnesio.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos están envasados en blisters de PVC y Aluminio.

La presentación es: Envase con 30 comprimidos

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer, S.L.  
Avda. de Europa, 20-B  
Parque Empresarial La Moraleja  
28108 Alcobendas (Madrid)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

58.118

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 de octubre de 1988  
Fecha de la última renovación: 30 de octubre de 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2018