

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Halcion 0,25 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Halcion contém 0,25 mg de triazolam.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose - 72 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Halcion está indicado para o tratamento a curto prazo da insónia (1 a 2 semanas). Se for necessária a continuação do tratamento, deverá ser feita a completa reavaliação clínica do doente.

As benzodiazepinas só estão indicadas quando a doença é grave, incapacitante ou o doente está sujeito a angústia extrema.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser o mais curto possível. Em geral a duração do tratamento varia entre uns dias e duas semanas, com um máximo de quatro semanas incluindo a fase de redução gradual do medicamento.

Em certas situações o prolongamento do tratamento poderá ser necessário; neste caso não deverá ser feito sem uma reavaliação do estado do doente.

É importante individualizar a dose de Halcion comprimidos, de modo a obter o máximo de eficácia evitando reações adversas significativas.

A dose recomendada para a maioria dos adultos é de 0,25 mg, ao deitar. A dose de 0,125 mg pode ser suficiente para alguns doentes. A dose de 0,25 mg não deverá ser ultrapassada.

Em particular, em geriatria e/ou doentes debilitados, a dose recomendada está compreendida entre 0,125 mg – 0,25 mg. Neste grupo de doentes, a terapêutica deverá ser sempre iniciada com 0,125 mg, reservando-se a dose de 0,25 mg apenas para os doentes excepcionais que não respondem a uma tentativa prévia de esquema posológico inferior. Tal como com todos os medicamentos, deve-se utilizar a dose eficaz mais baixa.

Halcion deve ser tomado imediatamente antes de deitar.

A segurança e eficácia não foram estabelecidas em pessoas com menos de 18 anos de idade.

4.3 Contraindicações

Halcion está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida às benzodiazepinas, ao triazolam ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Halcion está também contraindicado em doentes com miastenia gravis, insuficiência respiratória grave, síndrome de apneia do sono, insuficiência hepática grave.

A coadministração de triazolam com inibidores fortes da CYP3A4, tais como cetoconazol, itraconazol, nefazodona e efavirenz ou inibidores da protease do VIH está contraindicada (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devem tomar-se precauções no tratamento de doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Em doentes com a função respiratória comprometida, foram notificadas, pouco frequentemente, depressão respiratória e apneia.

As benzodiazepinas produzem um efeito aditivo quando coadministradas com álcool ou com outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC). Não é recomendada a toma concomitante com álcool.

Halcion deve ser utilizado com precaução quando combinado com depressores do SNC (ver secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

As benzodiazepinas devem ser utilizadas com extrema precaução em doentes com antecedentes de abuso de álcool ou drogas.

Tolerância

Pode ocorrer alguma perda de eficácia dos efeitos hipnóticos das benzodiazepinas após a utilização repetida durante algumas semanas.

Dependência

A utilização de benzodiazepinas pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica destes medicamentos. No entanto, como com todas as benzodiazepinas, o risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento, sendo ainda mais elevado em doentes com história de alcoolismo ou abuso de drogas.

Sintomas de privação: Quando se desenvolve a dependência, a interrupção brusca pode ser acompanhada de síndrome de privação. Isto pode manifestar-se através de cefaleias, mialgias, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade. Em situações graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: sensação de irrealidade, despersonalização, hiperacúsia, entorpecimento e parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações ou convulsões.

Insónia rebound: É uma síndrome transitória na qual a indicação para tratamento (insónia) que levou ao tratamento com benzodiazepinas reaparece, mas com maior severidade do que inicialmente, podendo ocorrer aquando da descontinuação do tratamento. Este facto pode ser acompanhado de outros sintomas como alterações de humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação. Como o risco do fenómeno de privação / rebound é maior após interrupção brusca do tratamento, é recomendado que a dosagem seja diminuída gradualmente.

Apesar das benzodiazepinas não serem depressogénicas, podem estar associadas com depressão mental que pode ou não estar associado com ideação suicida ou com tentativas de suicídio. Isto ocorre raramente e de forma imprevisível. Deste modo, o triazolam deve ser utilizado com precaução e a quantidade prescrita deve ser limitada em doentes com sinais e sintomas de perturbações depressivas ou tendências suicidas.

Amnésia

As benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada. Esta situação ocorre mais frequentemente várias horas após a ingestão do medicamento e, por isso, para reduzir o risco, os doentes devem assegurar que serão capazes de ter um sono sem interrupções de 7-8 horas.

Em doentes idosos e/ou debilitados, é recomendado que o tratamento com triazolam seja iniciado com 0,125 mg para diminuir a possibilidade de desenvolvimento de sobriedação, tonturas ou coordenação comprometida. Nos adultos é recomendada a dose 0,25 mg (ver secção 4.2 Posologia e modo de administração).

Dado que o triazolam pode causar sedação (adormecimento, sonolência, tonturas, ataxia e/ou incoordenação) e depressão do sistema nervoso central, os doentes, especialmente os idosos, têm um maior risco de quedas.

População pediátrica

Halcion não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia.

Reações psiquiátricas e paradoxais

Durante a utilização de benzodiazepinas podem ocorrer reações como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, alucinação, raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e outros efeitos adversos comportamentais. Se isto ocorrer, a utilização do medicamento deve ser descontinuada. É mais provável que ocorram em crianças e idosos.

Foram notificados acontecimentos relacionados com o comportamento do sono complexos, como “dormir a conduzir” (isto é, conduzir enquanto não está completamente acordado após a ingestão de um sedativo hipnótico, com amnésia para o acontecimento) em doentes que não estavam completamente despertos após a toma de um sedativo hipnótico, incluindo o triazolam. Estes e outros acontecimentos relacionados com o comportamento do sono complexos podem ocorrer com sedativos hipnóticos, incluindo o triazolam, isolados em doses terapêuticas. A utilização de álcool e outros depressores do SNC com sedativos hipnóticos parece aumentar o risco de tais comportamentos, assim como a utilização de sedativos hipnóticos em doses superiores à dose máxima recomendada. Devido ao risco para o doente e para a comunidade, deve ser fortemente considerada a descontinuação destes medicamentos em doentes que apresentam tais acontecimentos (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

Foram notificadas reações anafiláticas e anafilactóides graves, incluindo casos raros fatais de anafilaxia, em doentes em tratamento com triazolam. Foram notificados casos de angioedema envolvendo a língua, glote ou laringe após a toma da primeira dose ou de doses subsequentes de sedativos hipnóticos, incluindo o triazolam (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Podem ocorrer interações farmacocinéticas quando o triazolam é administrado com fármacos que interferem com o seu metabolismo. Compostos inibidores de determinadas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P4503A4) podem aumentar a concentração de triazolam e provocar um aumento da sua atividade. Os compostos que induzem a CYP3A4 podem diminuir a concentração de triazolam e diminuir a sua atividade.

Dados de estudos clínicos com triazolam, estudos in vitro com triazolam e estudos clínicos com fármacos metabolizados de modo semelhante ao triazolam fornecem provas de vários graus de interação e várias interações possíveis entre o triazolam e outros fármacos. Com base no grau de interação e no tipo de dados disponíveis, fazem-se as seguintes recomendações:

- É contraindicada a coadministração de triazolam com inibidores fortes da CYP3A4, tais como cetoconazol, itraconazol e nefazodona.

- Não é recomendada a coadministração de triazolam com outros antifúngicos do tipo azol.
- Recomenda-se precaução e deve ter-se em consideração a hipótese de diminuir a dose, nos casos em que o triazolam é coadministrado com cimetidina ou antibióticos macrólidos, tais como a eritromicina, claritromicina e troleandomicina.
- Recomenda-se precaução quando o triazolam é coadministrado com a isoniazida, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, diltiazem e verapamilo.
- É recomendada precaução em caso de utilização concomitante do triazolam com contraceptivos orais e imatinib, porque podem conduzir ao aumento dos efeitos clínicos do triazolam devido à inibição da isoenzima CYP3A4. Desta forma, recomenda-se precaução no caso de administração concomitante com triazolam.
- A rifampicina e a carbamazepina provocam indução da CYP3A4. Desta forma, o efeito do triazolam pode ser diminuído significativamente durante a terapêutica com rifampicina ou carbamazepina.
- As interações com os inibidores da protease do VIH (por exemplo ritonavir) e o triazolam são complexas e dependentes do tempo. Doses baixas de ritonavir a curto prazo resultaram num extenso compromisso da depuração do triazolam (menos de 4% dos valores de controlo), prolongando a semivida de eliminação e aumentando os efeitos clínicos. É contraindicada a coadministração de triazolam com inibidores da protease do HIV (ver secção 4.3 Contraindicações).
- O efavirenz inibe o metabolismo oxidativo do triazolam e pode causar efeitos com potencial risco de vida, como sedação prolongada e depressão respiratória. Como precaução, o tratamento concomitante está, desta forma, contraindicado.
- Aprepitant: pode ocorrer aumento dos efeitos clínicos em casos de utilização concomitante com o triazolam devido à inibição da enzima CYP3A4. Esta interação pode requerer redução da dose de triazolam.
- As benzodiazepinas produzem um efeito aditivo quando coadministradas com álcool ou com outros depressores do SNC. Não é recomendada a ingestão concomitante com álcool. O triazolam deve ser utilizado com precaução quando combinado com depressores do SNC. O aumento do efeito depressivo central pode ocorrer em casos de utilização concomitante com antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedativos, agentes antidepressores, analgésicos narcóticos, medicamentos antiepiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos. No caso de analgésicos narcóticos, o aumento da euforia pode também ocorrer levando a um aumento na dependência psíquica (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).
- Foi demonstrado o aumento da biodisponibilidade do triazolam quando tomado concomitantemente com sumo de toranja.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados relativos à teratogenicidade e efeitos no desenvolvimento pós-natal e comportamento após tratamento com benzodiazepinas são inconsistentes. Existe evidência de alguns estudos iniciais com outros medicamentos da classe das benzodiazepinas que a exposição uterina pode estar associada a malformações. Estudos posteriores com medicamentos da classe das benzodiazepinas não forneceram evidência clara de qualquer tipo de malformação. Foi notificada a presença de síndrome da criança hipotónica ou

sintomas de privação neonatais em crianças expostas a benzodiazepinas durante a última fase do terceiro trimestre de gravidez ou durante o parto. Se o triazolam for utilizado durante a gravidez ou se a doente ficar grávida enquanto está a tomar triazolam, a doente deve ser informada do perigo potencial para o feto.

Amamentação

O triazolam não deve ser utilizado por mães a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Halcion pode ter uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes devem ser alertados para não conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento até ter sido estabelecido que não são afetados por sonolência ou tonturas diurnas. Se a duração do sono for insuficiente há maior possibilidade de a capacidade de reação estar diminuída (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

4.8 Efeitos indesejáveis

Tabela 1: Reações adversas

Frequência das reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados com placebo e experiência pós-comercialização, frequência “Desconhecida”.

Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Muito raros (<1/10.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sistema imunitário					
					Choque anafilático, reação anafilactóide, angioedema, edema alérgico, hipersensibilidade, (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)
Perturbações do foro psiquiátrico					
		Estado de confusão, insónia*			Agressão, alucinação, sonambulismo, amnesia anterógrada, inquietação,

Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
					agitação, irritabilidade, delírio, raiva, pesadelos, psicoses, comportamento inapropriado, (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)
Doenças do sistema nervoso					
	Sonolência, tonturas, ataxia, cefaleias	Compromiso da memória			Síncope, sedação, nível de consciência diminuído, perturbações da fala, perturbação da atenção, disgeusia
Afeções oculares					
		Alterações visuais			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino					
					Em doentes com funções respiratórias comprometidas: depressão respiratória
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
			Erupção cutânea		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					
			Miastenia		
Doenças dos órgãos genitais e da mama					
					Alteração da libido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações					

Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
					Queda
* estas reações adversas também ocorreram durante a experiência de pós-comercialização					

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas de sobredosagem com o triazolam são extensões da sua ação farmacológica e incluem sonolência, discurso arrastado, incoordenação motora, coma e depressão respiratória. As sequelas graves são raras a não ser que se ingira concomitantemente outros fármacos e/ou álcool. O tratamento de sobredosagem é principalmente de suporte da função respiratória e cardiovascular. A importância da diálise ainda não foi determinada. O flumazenil pode ser utilizado como complemento na gestão da função respiratória e cardiovascular associada com sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1 - Sistema nervoso central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, código ATC: N05CD05

Em estudos de sono realizados em laboratório, triazolam comprimidos diminuiu significativamente a latência do sono, aumentou a duração do sono e diminuiu o número de interrupções do sono. Após 2 semanas de administração consecutiva à noite, diminuiu o efeito do fármaco no tempo total de vigília, e os valores registados no último terço da noite aproximaram-se dos valores na linha de base. Na primeira e/ou segunda noites após a

interrupção do fármaco (primeira ou segunda noites pós-fármaco), o tempo total de sono, a percentagem de tempo a dormir e a rapidez em adormecer foram, com frequência, significativamente menores do que nas noites na linha de base (pré-fármaco). Este efeito denomina-se, frequentemente, insónia rebound.

O tipo e a duração dos efeitos hipnóticos e o perfil dos efeitos indesejáveis durante a administração de benzodiazepinas podem ser influenciados pela semi-vida biológica do fármaco administrado e pelos metabolitos ativos que se formem. Quando as semi-vidas são longas, o fármaco ou os metabolitos podem acumular-se durante períodos de administração noturna, e podem estar associados com compromisso cognitivo e compromisso da função motora durante o tempo de vigília. A possibilidade de interação com outros fármacos psicoativos ou álcool pode estar aumentada. Por outro lado, se as semi-vidas forem curtas, o fármaco e os metabolitos serão eliminados antes da administração da próxima dose e os efeitos relacionados com sedação excessiva ou depressão do SNC serão mínimos ou inexistentes. No entanto, durante a administração noturna por um longo período de tempo, podem desenvolver-se tolerância farmacodinâmica ou adaptação a alguns efeitos das benzodiazepinas hipnóticas. Se o fármaco tiver uma semi-vida de eliminação curta, pode ocorrer uma deficiência relativa do fármaco ou dos seus metabolitos ativos (isto é, em relação ao local do recetor), em algum ponto no tempo no intervalo da administração entre 2 noites. Esta sequência de acontecimentos pode justificar dois achados clínicos que ocorrem após várias semanas de administração noturna de benzodiazepinas hipnóticas de eliminação rápida: 1) vigília aumentada durante o último terço da noite e 2) o surgimento de ansiedade diurna aumentada após 10 dias de tratamento contínuo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O triazolam é um hipnótico com um tempo de semivida média curto, inserido no intervalo de 1,5 a 5,5 horas. Em indivíduos saudáveis tratados durante 7 dias, com quatro vezes a dose recomendada, não existe evidência de alteração da biodisponibilidade sistémica, taxa de eliminação, ou de acumulação. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados dentro de 2 horas após a administração oral. Após a administração das doses recomendadas de triazolam, são observados picos plasmáticos no intervalo de 1 a 6 ng/ml. Os níveis plasmáticos alcançados são proporcionais à dose administrada.

O triazolam e seus metabolitos, na sua maioria glucuronidos conjugados, presumivelmente inativos, são excretados principalmente na urina. Apenas pequenas quantidades de triazolam não metabolizado aparecem na urina. Os dois principais metabolitos representaram 79,9% da excreção urinária. A excreção urinária parece decorrer segundo um processo bifásico.

Concentrações extremamente elevadas de triazolam não deslocam a bilirrubina ligada à albumina sérica humana *in vitro*.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Experiências realizadas em animais indicam que pode ocorrer colapso cardiopulmonar após grandes doses intravenosas de triazolam (cerca de 100 mg/kg, 10.000 vezes o máximo da dose humana por dia). Foi possível a reanimação dos animais com ventilação mecânica positiva e perfusão intravenosa de bitartrato de norepinefrina ou bitartrato de metaraminol. Estudos efetuados em animais sugeriram que a diurese forçada ou hemodiálise se mostraram provavelmente de pouco valor no tratamento da sobredosagem.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Amido de milho
Docusato de sódio
Benzoato de sódio
Laca de alumínio de indigotina (E132)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Halcion apresenta-se em embalagens de 14 ou 20 comprimidos azuis, elípticos, com uma ranhura, acondicionados em blisters de PVC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8518373 - 14 comprimidos, 0,25 mg, blisters de PVC/Alumínio

N.º de registo: 5185251 - 20 comprimidos, 0,25 mg, blisters de PVC/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de janeiro de 1981

Data de revisão: 16 de março de 2001

Data da última renovação: 16 de março de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2021