



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del documento: Triazolam
Fecha CDS que reemplaza : 12 de Junio de 2019
Fecha efectiva: 11 de Febrero de 2021
Versión CDS : 9.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

SOMESE.

2. COMPOSICIÓN 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

Hipnótico.

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.

Duración del tratamiento:

Triazolam debe usarse principalmente para el tratamiento ocasional a corto plazo del insomnio, generalmente durante un período máximo de 7 a 10 días.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y no debe exceder las dos semanas. El proceso de retiro gradual se adaptará individualmente a cada paciente. El tratamiento durante más de dos semanas no debe realizarse sin una reevaluación de la condición del paciente. Cuando comienza el tratamiento, puede ser útil informar al paciente que será por un período de tiempo limitado, así como explicar exactamente

cómo se debe reducir gradualmente la dosis.

Es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de la aparición del fenómeno de rebote, minimizando así la ansiedad que podría causar la aparición de tales síntomas durante el período de retirada del tratamiento. Existe evidencia de que, en el caso de las benzodiazepinas de acción corta, los síntomas de abstinencia de drogas también pueden aparecer durante el intervalo de dosificación, especialmente en el caso de dosis altas. (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones y 5.1 Propiedades farmacodinámicas**)

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 inhibidores potentes de CYP 3A como ketoconazol, itraconazol, nefazodona e inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (véase la Sección **4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

4.4 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.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.

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 poco frecuente 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**). Debido a que triazolam puede causar sedación (somnolencia, mareo, ataxia y/o incoordinación) y depresión del SNC, los pacientes, particularmente los pacientes ancianos, están en alto riesgo de sufrir caídas.

Deberá advertirse a los pacientes de abstenerse de tomar triazolam en circunstancias en donde no sea posible dormir una noche completa ni la eliminación del medicamento por el cuerpo antes de que necesiten estar nuevamente activos y funcionales, p.ej., un vuelo nocturno de menos de 7 a 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 períodos de tiempo y se incrementará aún más en pacientes que tengan antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia, la interrupción repentina del tratamiento se acompaña de la aparición de síntomas de abstinencia. Estos síntomas pueden incluir: dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, estrés, inquietud, confusión e irritabilidad. Los siguientes signos y síntomas pueden ocurrir en casos severos: desrealización, despersonalización, hiperacusia, hormigueo e hipoestesia en extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote: puede producirse un síndrome de transición al interrumpir la administración del tratamiento hipnótico, por lo que los síntomas que conducen al tratamiento con benzodiazepinas (insomnio) pueden reaparecer con mayor intensidad. Este síndrome puede estar acompañado de otras reacciones, como cambios de humor, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud. Dado que el riesgo de fenómenos de abstinencia / rebote es mayor después de la abrupta retirada del tratamiento, se recomienda una discontinuación gradual de la sustancia farmacológica.

Tolerancia: después de un uso continuado durante varias semanas, puede desarrollarse una pérdida en la eficacia del efecto hipnótico de las benzodiazepinas. (ver Sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas)

Si bien las benzodiazepinas no son agentes depresogénicos, pueden estar asociados con depresión mental la cual puede o no estar asociada con ideación suicida 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 medicamentos con actividad sobre el sistema nervioso central (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 agitado (inquietud, irritabilidad y excitación). Frecuentemente, otros factores pueden contribuir con dichas reacciones idiosincráticas; p.ej., ingesta concomitante de alcohol u otros medicamentos, 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 severas, incluidos 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 sobre el SNC, que incluye depresión respiratoria, cuando se coadministran con opioides, alcohol u otros depresores del SNC (consulte la sección 4.4 **Advertencias y Precauciones**).

Pueden ocurrir interacciones farmacocinéticas en aquellos casos en que se administre triazolam junto con medicamentos que interfieran con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente, la citocromo P450 3A4, CYP3A4) pueden incrementar la concentración de triazolam e intensificar su actividad. Los compuestos que inducen CYP3A4 pueden disminuir la concentración de triazolam y disminuir su actividad. La información proveniente de estudios clínicos con triazolam, estudios *in vitro* con triazolam, y estudios clínicos con medicamentos 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 medicamentos. Con base en el grado de interacción y el tipo de información disponible, se suministran a continuación las siguientes recomendaciones:

- Está contraindicada la administración simultánea de triazolam con inhibidores potentes de CYP 3A como 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 sus 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.
- La administración concomitante con jugo de toronja ha demostrado un aumento en la biodisponibilidad de triazolam.

- 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.
- La eficacia del triazolam puede verse significativamente disminuida durante el tratamiento con inductores potentes de CYP 3A como rifampicina o carbamazepina y, por lo tanto, se recomienda precaución.
- La administración conjunta de aprepitant y triazolam puede producir una potenciación de los efectos clínicos, debido a la inhibición de la enzima CYP3A4. Esta interacción puede requerir una disminución de la dosis de triazolam.
- 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.

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 medicamentos 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 flotante (floppy) o síntomas de abstinencia neonatales. En caso de que se use el triazolam durante el embarazo, o si la paciente queda 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, hasta que se establezca que no se presentan 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 del medicamento. 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 (caídas), insomnio transitorio después de la discontinuación del medicamento, alucinaciones, síncope y sonambulismo (Véase la Sección **4.4 Advertencias y precauciones**).

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 a la comercialización**:

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**).

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 otros medicamentos 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 aproximaron 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 benzodiazepinas 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 se pueden asociar 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, cuando 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 benzodiacepina. 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 benzodiacepina 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 dosis 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 ng/mL 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*.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Carcinogénesis.

No se observó evidencia de potencial carcinógeno en los estudios de 24 meses de triazolam en ratas o ratones, con dosis mayores o iguales a 800 veces la dosis diaria máxima humana de 0,5 mg.

Mutagénesis.

Triazolam no fue mutagénico en el ensayo Ames *in vitro* de mutación inversa bacteriano, y no se observó daño en el ADN en el ensayo de elución alcalina *in vitro* en células de fibroblastos pulmonares de hámster chino.

Deterioro de la Fertilidad.

En un estudio de reproducción de una generación, se administró triazolam en la dieta de ratas en dosis de hasta 5 mg/kg/día (mayor que o igual a 100 veces la dosis humana diaria máxima). Se dosificó a las ratas hembras por 14 días antes de la cohabitación, durante la gestación, y hasta 21 días después del parto, y se dosificó a los machos por 60 días antes de la cohabitación. No se presentaron efectos en el apareamiento o la fertilidad con ningún nivel de dosis.

Efecto de los medicamentos anestésicos y sedantes.

La investigación no clínica ha demostrado que la administración de anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y / o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede aumentar la muerte celular neuronal en el cerebro y producir déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de animales juveniles cuando se administra durante el período de desarrollo máximo del cerebro. Según las comparaciones entre especies no clínicas, se cree que la ventana de vulnerabilidad del cerebro a estos efectos se correlaciona con exposiciones humanas en el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero puede extenderse hasta aproximadamente los 3 años de edad. Si bien hay información limitada de este efecto con triazolam, dado que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad de GABA, puede tener un efecto similar. La relevancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano es desconocida.