

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIAZOLAM AUROBINDO 0,125 mg compresse

TRIAZOLAM AUROBINDO 0,25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TRIAZOLAM AUROBINDO 0,125 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Triazolam 0,125 mg

TRIAZOLAM AUROBINDO 0,25 mg compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Triazolam 0,25 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve dell'insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Generalmente tale durata varia da alcuni giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. Talvolta può rendersi necessario prolungare il periodo massimo di trattamento; in tal caso, è necessario rivalutare la condizione del paziente.

Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa.

La dose massima non deve essere superata.

Posologia

Adulti: 0,125 - 0,25 mg

Anziani: 0,125 mg.

Pazienti con funzionalità epatica e/o renale alterata: 0,125 mg.

Il trattamento deve essere iniziato alla minima dose raccomandata.

TRIAZOLAM AUROBINDO va ingerito senza masticare con un po' di acqua o altro liquido prima di coricarsi

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al triazolam, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- miastenia grave
- insufficienza respiratoria grave
- sindrome da apnea durante il sonno

- insufficienza epatica grave
- bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni
- gravidanza e allattamento
- somministrazione concomitante di ketoconazolo, itraconazolo, nefazodone ed efavirenz

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Deve essere prestata cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con grave insufficienza epatica in quanto possono precipitare l'encefalopatia.

Nei pazienti con funzionalità respiratoria compromessa, sono stati segnalati raramente depressione respiratoria e apnea.

Le benzodiazepine producono un effetto additivo se somministrate contemporaneamente ad alcol o altre sostanze deprimenti il SNC. L'assunzione concomitante di alcol non è raccomandata. Triazolam deve essere usato con cautela se assunto in associazione con altre sostanze deprimenti del SNC (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

Le benzodiazepine devono essere usate con estrema cautela in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Tolleranza.

Si può verificare una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici delle benzodiazepine dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

Dipendenza.

L'uso delle benzodiazepine può portare allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione del dosaggio e della durata del trattamento; è inoltre maggiore nei pazienti con precedenti di abuso di alcool o di droghe.

Triazolam deve essere usato principalmente per il trattamento occasionale a breve termine dell'insonnia, solitamente fino a 7-10 giorni. L'uso per periodi superiori alle due settimane richiede una completa rivalutazione del paziente.

Sintomi da sospensione: una volta che la dipendenza si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da sospensione. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione e irritabilità.

In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici.

Insonnia da rimbalzo

L'insonnia da rimbalzo è una sindrome transitoria in cui l'indicazione per il trattamento (insonnia), che ha condotto al trattamento con benzodiazepine, ricorre con maggiore gravità all'interruzione del trattamento rispetto alla fase iniziale. Essa può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti d'umore, ansia o disturbi del sonno e irrequietezza. Poiché il rischio di fenomeni da astinenza o da rimbalzo è maggiore in seguito ad un'interruzione brusca del trattamento, si raccomanda di diminuire il dosaggio gradualmente.

Sebbene le benzodiazepine non siano depressogene, possono essere associate a depressione mentale che può essere o meno associata a idee di suicidio o a veri tentativi di suicidio. Ciò accade in modo raro e non prevedibile. Pertanto il triazolam deve essere usato con cautela e la quantità della prescrizione deve essere limitata nei pazienti con segni e sintomi di disturbi depressivi o tendenze suicide.

Amnesia

Le benzodiazepine possono provocare amnesia anterograda. Il più delle volte questo effetto si manifesta diverse ore dopo l'assunzione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio, i pazienti si devono accertare di poter avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere anche paragrafo 4.8"Effetti Indesiderati").

Reazioni psichiatriche e paradosse

Durante l'uso di benzodiazepine è noto che si possono verificare: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inadeguato e altri disturbi del comportamento. Se ciò dovesse verificarsi, l'uso del medicinale deve essere sospeso.

Tali reazioni si verificano più frequentemente nei bambini e negli anziani.

Gruppi specifici di pazienti

Si deve procedere con cautela nei pazienti anziani e debilitati.

Nei pazienti anziani e/o debilitati, si raccomanda che il trattamento con triazolam venga iniziato con 0,125 mg per diminuire la possibilità di sviluppo di eccessiva sedazione, capogiri o compromissione della coordinazione. Negli altri pazienti adulti si raccomanda un dosaggio di 0,25 mg (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Triazolam non è raccomandato nei bambini e adolescenti con un'età inferiore a 18 anni poiché non vi sono sufficienti dati sulla sicurezza e l'efficacia.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche e non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia associata a depressione (in tali pazienti potrebbe essere precipitato il suicidio).

Eventi complessi correlati ai disturbi comportamentali del sonno, come ad esempio "sonnolenza durante la guida" (ovvero, quando si guida mentre non si è pienamente vigili dopo aver assunto un ipnotico-sedativo, con amnesia dell'evento) sono stati segnalati in pazienti che non erano perfettamente vigili dopo aver assunto un ipnotico-sedativo, incluso il triazolam. Questi ed altri eventi complessi correlati ai disturbi comportamentali del sonno possono verificarsi con ipnotici-sedativi, incluso il triazolam assunto da solo a dosi terapeutiche. Il consumo di alcool ed altre sostanze che deprimono il Sistema Nervoso Centrale insieme a ipnotici-sedativi sembra aumentare il rischio di tali comportamenti, così come gli ipnotici-sedativi assunti a dosi superiori la massima dose raccomandata. A causa del rischio per il paziente e per la comunità, l'interruzione del trattamento con ipnotici-sedativi deve essere fortemente preso in considerazione nei pazienti che riportano tali eventi (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Reazioni anafilattoidi e reazioni anafilattiche gravi, inclusi rari casi fatali di anafilassi, sono stati segnalati in pazienti in trattamento con triazolam. Casi di angioedema, incluso quello della lingua, della glottide, o della laringe sono stati riportati in pazienti che avevano assunto la prima dose o dosi successive di ipnotici-sedativi, incluso il triazolam (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Il medicinale contiene lattosio, quindi pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Durata del trattamento.

La durata del trattamento deve essere quanto più breve possibile (vedere anche paragrafo "Posologia e modo di somministrazione"), e non deve superare le quattro settimane, compreso il periodo di sospensione graduale. Talvolta può rendersi necessario prolungare il periodo massimo di trattamento; in tal caso, è necessario rivalutare in maniera più generale la situazione clinica del paziente.

Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata e spiegare esattamente come si dovrà ridurre progressivamente il dosaggio.

Inoltre, è importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità che si verifichino fenomeni di rimbalzo riducendo così al minimo l'ansia provocata da tali sintomi nel caso questi dovessero insorgere nella fase di sospensione del farmaco.

E' riportato in letteratura che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i fenomeni da astinenza possano manifestarsi nell'intervallo di un'assunzione tra una dose e l'altra, soprattutto a dosaggi elevati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche possono verificarsi quando triazolam viene somministrato con medicinali che interferiscono con il suo metabolismo. I composti che inibiscono certi enzimi epatici (in particolare il citocromo P4503A4) possono aumentare la concentrazione di triazolam e rafforzarne l'attività. Dati derivanti da studi clinici con triazolam, studi in vitro con triazolam e studi clinici con farmaci metabolizzati in modo simile al triazolam, hanno fornito prova di livelli di interazione variabile e possibile interazione con triazolam in un gran numero di farmaci. Sulla base del livello di interazione e del tipo di dato disponibile, occorre seguire le seguenti raccomandazioni:

- la somministrazione concomitante di triazolam con ketoconazolo, itraconazolo e nefazodone è controindicata;
- la somministrazione concomitante di triazolam con altri antimicotici azolici non è raccomandata;
- si raccomanda di usare cautela e di considerare una riduzione della dose quando triazolam viene somministrato contemporaneamente a cimetidina o antibiotici macrolidi, quali eritromicina, claritromicina e troleandomicina;
- si raccomanda cautela quando triazolam viene somministrato contemporaneamente a isoniazide, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, diltiazem e verapamil;
- contraccettivi orali e imatinib possono potenziare gli effetti clinici di triazolam a causa dell'inibizione dell'isoenzima CYP3A4. Si raccomanda di usare cautela in caso di uso concomitante con il triazolam;
- rifampicina e carbamazepina causano l'induzione del CYP3A4, pertanto gli effetti del triazolam possono diminuire significativamente durante la terapia con rifampicina o carbamazepina. I pazienti devono passare a farmaci ipnotici alternativi che vengono prevalentemente eliminati come glucuronidi.
- le interazioni che coinvolgono gli inibitori della proteasi dell'HIV (es. ritonavir) e triazolam sono complesse e tempo-dipendenti. Bassi dosaggi di ritonavir causano un indebolimento consistente della clearance del triazolam, un prolungamento dell'emivita di eliminazione e un potenziamento degli effetti clinici. Comunque in seguito a esposizione prolungata a ritonavir, l'induzione del CYP3A compensa questa inibizione. Questa interazione richiede la riduzione della dose o l'interruzione del triazolam.
- Efavirenz inibisce il metabolismo ossidativo del triazolam e può causare effetti fatali come una sedazione prolungata e una depressione respiratoria. Per precauzione, il trattamento concomitante è pertanto controindicato.
- Aprepitant: un potenziamento degli effetti clinici può verificarsi in caso di uso concomitante con triazolam dovuto all'inibizione dell'enzima CYP3A4. Tale interazione può richiedere una riduzione della dose di triazolam.
- Le benzodiazepine producono un effetto additivo se somministrate assieme ad alcol o altre sostanze deprimenti il SNC.

L'assunzione concomitante di alcol non è raccomandata.

Triazolam deve essere usato con cautela quando assunto in associazione ad altre sostanze deprimenti il SNC. Il potenziamento degli effetti depressivi centrali possono verificarsi nel caso di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, agenti antidepressivi, analgesici narcotici, prodotti anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare un'accentuazione del senso di euforia, che induce un aumento della dipendenza psichica. (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

- È stato notato un aumento della biodisponibilità quando triazolam è assunto contemporaneamente a succo di pompelmo.

4.6 Gravidanza ed allattamento.

Gravidanza

I dati relativi alla teratogenicità e agli effetti sullo sviluppo e comportamento post natale a seguito del trattamento con benzodiazepine, sono inconsistenti. Da alcuni studi preliminari con altre benzodiazepine è risultato che una esposizione in utero può essere associata a malformazioni. Studi successivi con benzodiazepine non hanno fornito prove evidenti di qualsiasi tipo di difetto.

I bambini esposti alle benzodiazepine durante l'ultimo trimestre di gravidanza o durante il travaglio hanno presentato sia la sindrome del bambino flaccido che i sintomi da astinenza neonatale.

Se, per assolute necessità mediche, il triazolam viene somministrato in fase avanzata di gravidanza, o durante il parto, a dosi elevate, si possono verificare effetti sul neonato quali: ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, causati dall'azione farmacologica del farmaco.

Se il farmaco viene prescritto a una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il medico per sospendere il trattamento, nel caso intenda intraprendere una gravidanza o sospetti di essere in gravidanza.

Se triazolam viene usato durante la gravidanza o la paziente rimane incinta mentre assume triazolam, la paziente deve essere informata del potenziale pericolo per il feto.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, il triazolam non deve essere usato dalle madri che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Il triazolam può influenzare notevolmente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari durante il trattamento fino a che sia stata esclusa la presenza di sonnolenza diurna o capogiri.

Effetti quali sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e debolezza muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari.

Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.8 Effetti indesiderati

Tabella 1: Reazioni avverse

La frequenza degli eventi avversi osservati in studi clinici controllati con placebo e nell'esperienza post marketing sono riportate con frequenza "non nota"

Molto comune (≥1/10)	comune (≥1/100, <1/10)	non comune (≥1/1.000, <1/100)	raro (≥1/10.000, <1/1.000)	molto raro (<1/10.000)	non nota
Disturbi del sistema immunitario					
					Shock anafilattico, reazioni anafilattoidi, angioedema, edema allergico, ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
Disturbi psichiatrici					
		Stato confusionale, insonnia*			Aggressione, allucinazioni, sonnambulismo, amnesia anterograda, irrequietezza, agitazione, irritabilità, delusione, collera, incubi, psicosi, comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e

					precauzioni di impiego) §
Patologie del sistema nervoso					
	Sonnolenza, capogiri, atassia, cefalea	Compromissione della memoria			Sincope, sedazione, riduzione del livello di coscienza, disturbi del linguaggio, disturbi nell'attenzione, disgeusia
Patologie dell'occhio					
		Compromissione della vista			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					
					Nei pazienti con funzione respiratoria compromessa: depressione respiratoria
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
			Eruzione cutanea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					
			Miastenia		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella					
					Alterazioni della libido
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura					
					Cadute
<p>* questi effetti indesiderati si sono verificati anche nella fase post-marketing</p> <p>° Amnesia anterograda può verificarsi anche a dosaggi terapeutici ma il rischio aumenta con l'aumentare delle dosi. Gli effetti amnesici possono associarsi ad alterazioni del comportamento (vedere anche paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").</p> <p>§ Tali reazioni possono essere gravi e sono più frequenti nei bambini e negli anziani.</p>					

Occasionalmente sono stati riportati altri effetti indesiderati quali: disturbi gastrointestinali e cambiamenti della libido.

Durante l'uso di benzodiazepine possono rendersi manifesti stati di depressione pre-esistenti.

Sonnolenza durante il giorno, intorpidimento, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, mal di testa, vertigini, debolezza muscolare, atassia o sdoppiamento della visione. Questi fenomeni possono verificarsi principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono proseguendo il trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio con triazolam sono amplificazioni della sua azione farmacologica e includono sonnolenza, confusione mentale, disturbi del linguaggio, disturbi della coordinazione motoria, ipotonia, ipotensione, letargia, coma, depressione respiratoria e molto raramente morte.

Le conseguenze gravi sono rare a meno che non siano stati ingeriti in concomitanza altri farmaci deprimenti il SNC e/o etanolo.

Il trattamento del sovradosaggio consiste principalmente nel supportare le funzioni respiratoria e cardiovascolare. Il valore della dialisi non è stato determinato. Il Flumazenil può essere usato in aggiunta ai trattamenti di supporto delle funzioni cardiovascolare e respiratoria, associati al sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio di benzodiazepine per uso orale, bisogna indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non porta ad alcun vantaggio, somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria terapeutica: Neurologici. Ipnotici non barbiturici. Derivati benzodiazepinici

Codice ATC: N05CD05

Il triazolam e' una benzodiazepina con proprietà ansiolitiche, sedative ed ipnoinducenti nonché con possibili caratteristiche muscolo-rilassanti ed anticonvulsivanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Negli adulti, a seguito di una singola dose di 0,25mg, si raggiunge un C_{max} di 2,02 ± 0,15ng/ml ad un T_{max} di 0,96 ± 0,1 h.

L'emivita di eliminazione è di 1,5 - 5,5 ore.

Negli anziani il C_{max} aumenta di circa il 50%. T_{max} e t_{1/2} restano invariati. In volontari sani il volume di distribuzione era di circa 0,67 l/kg (range 0,57- 0,86 l/kg dopo una dose di 0,125-1mg). Il triazolam si lega alle proteine plasmatiche, con una frazione libera compresa fra il 9,9 e il 25,7%. la frazione rimane invariata nell'anziano.

Il triazolam viene metabolizzato dal citocromo P450 ed ha un metabolita attivo, l'alfa-idrossibenzodiazepina, che ha un t_{1/2} di 3,9 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

I dati tossicologici relativi all'animale da esperimento sono i seguenti:

DL50 somministrazione intraperitoneale - topo: 2.473 mg/kg

DL50 somministrazione intraperitoneale – ratto: superiore a 5.000 mg/kg

DL50 somministrazione orale – ratto: superiore a 5.000 mg/kg

Studi di tossicità cronica condotti sui ratti Wistar alle dosi di 10 e 30 mg/kg/die e su cani Beagle alla dose di 10 mg/kg/die, trattati per 25 settimane per somministrazione orale non hanno evidenziato alcun effetto tossicologico.

Gli studi di teratogenesi condotti su femmine di ratto e coniglio gravide dal 6° al 18° giorno di gravidanza, trattate alle dosi di 0,10 e 30 mg/kg/die per somministrazione orale, non hanno evidenziato alcuna modificazione dei parametri riproduttivi osservati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una compressa da 0,125 mg contiene:

Eccipienti: amido di mais; lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina; silice colloidale anidra; docusato sodico; sodio benzoato; magnesio stearato; sodio croscarmellosio; Blu indigotina lacca (E132); eritrosina lacca (E127).

Una compressa da 0,25 mg contiene:

Eccipienti: amido di mais; lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina; silice colloidale anidra; docusato sodico; sodio benzoato; magnesio stearato; sodio croscarmellosio; Blu indigotina lacca (E132).

6.2 Incompatibilità

Non sono noti dati a riguardo

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente blister PVC bianco opaco/Alluminio.

Blister in PVC opaco/Alluminio

Astuccio da 20 compresse da 0,125 mg

Astuccio da 20 compresse da 0,25 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

Via San Giuseppe, n.102 – Saronno (VA)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TRIAZOLAM AUROBINDO 0,125 mg compresse in confezione da 20 compresse, AIC n. 036666016

TRIAZOLAM AUROBINDO 0,25 mg compresse in confezione da 20 compresse, AIC n. 036666028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO