

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRONSALAN

TRAZODONA CLORHIDRATO

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

1. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO

Cada comprimido contiene:

Trazodona clorhidrato 100 mg

Excipientes c.s.: Fosfato Cálcico Tribásico, Celulosa Microcristalina, Croscarmelosa Sódica, Lactosa Monohidrato, Dióxido De Silicio, Estearil fumarato de Sodio, Dióxido De Titanio, Macrogol, Talco, Alcohol Polivinílico.

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

Uso Adulto

3. CLASIFICACIÓN

Otros antidepresivos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de los episodios depresivos mayores con o sin ansiedad manifiesta.

5. RESULTADOS DE EFICACIA

En varios estudios clínicos comparativos realizados en la década de 1980, la eficacia de la trazodona (100 - 400 mg) administrada durante 4 a 6 semanas fue comparable a la de los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina e Imipramina.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de Acción

La trazodona es un derivado de triazolopiridina que difiere químicamente de otros antidepresivos disponibles. Aunque la trazodona tiene cierta similitud con benzodiazepinas, fenotiazidas y antidepresivos tricíclicos, su perfil farmacológico difiere de esta clase de medicamentos.

El mecanismo de acción antidepresiva de la trazodona en el hombre aún no se comprende por completo. Los estudios en animales han demostrado una inhibición selectiva de la recaptación de serotonina en el cerebro y otras acciones farmacológicas en los receptores adrenérgicos.

En animales, la trazodona inhibe selectivamente la recaptación de serotonina por parte de los sinaptosomas cerebrales y potencia los cambios de comportamiento inducidos por el precursor de serotonina, 5-hidroxitriptófano. La trazodona no es un inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (MAO) y, a diferencia de los medicamentos de tipo anfetamínico, no estimula el sistema nervioso central (SNC).

La actividad anticolinérgica de la trazodona es menor que la mostrada por los antidepresivos tricíclicos en estudios con animales, y este hecho ha sido confirmado en estudios clínicos en pacientes deprimidos.

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la depresión. La eficacia de la trazodona se ha demostrado tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, y en pacientes deprimidos con o sin ansiedad.

Farmacocinética

Bioequivalencia: este medicamento ha demostrado ser equivalente terapéutico

La trazodona se absorbe bien después de la administración oral. Su absorción puede aumentar cuando se administra con alimentos. Cuando la trazodona se toma poco después de las comidas, puede haber un aumento en la cantidad de fármaco absorbido, una disminución en la concentración plasmática máxima (C_{max}) y una prolongación del tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}). La C_{max} se alcanza aproximadamente 1 hora después de la administración cuando el clorhidrato de trazodona se toma con el estómago vacío y 2 horas después de la administración cuando se toma con alimentos. La tasa de unión a proteínas es alta (89-95%).

Tras su absorción, trazodona se metaboliza ampliamente en el hígado mediante oxidación e hidroxilación en forma de varios metabolitos. Trazodona se elimina principalmente por vía renal (70%), en su mayor parte en forma de metabolitos (sólo el 0,15% se elimina inalterado). La eliminación por vía fecal representa el 20% aproximadamente. La trazodona es un sustrato de CYP3A4 y ésta es la principal isoforma involucrada en la producción del metabolito mCPP.

La eliminación de trazodona es bifásica, consta de una fase inicial (vida media de 3 a 6 horas), seguida de una fase más lenta (vida media de 5 a 9 horas), y no se ve afectada por la presencia o ausencia de alimentos. Dado que el aclaramiento de trazodona es bastante variable, en algunos pacientes el medicamento puede acumularse en el plasma.

Los pacientes que responden a tratamiento con trazodona, un tercio de los pacientes hospitalizados y la mitad de los ambulatorios, tienen una respuesta terapéutica significativa al final de la primera semana de tratamiento. Tres cuartas partes de todos los pacientes que responden positivamente al tratamiento tienen un efecto terapéutico significativo al final de la segunda semana. En general, se requiere de 2 a 4 semanas para una respuesta terapéutica significativa para una cuarta parte de los pacientes que responden al tratamiento.

7. CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la trazodona o a alguno de los componentes de la fórmula.

Está contraindicado el uso concomitante de clorhidrato de trazodona o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con medicamentos inhibidores de la enzima MAO. También está contraindicado el uso de clorhidrato de trazodona en pacientes que reciben el antibiótico linezolid.

Este medicamento no se recomienda para pacientes que se encuentran en recuperación de un infarto de miocardio.

Los antidepresivos pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo u operar maquinaria.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La trazodona se asocia con aparición de priapismo. Los pacientes de sexo masculino con erecciones prolongadas o de duración inadecuada deben suspender inmediatamente el tratamiento con el medicamento y consultar a su médico.

Se han informado casos de detumescencia del priapismo con estimulantes alfa-adrenérgicos como epinefrina y metaraminol. En un caso de priapismo (de 12 a 24 horas de duración) en un paciente tratado con trazodona que recibió una inyección intracavernosa de epinefrina, hubo detumescencia inmediata con retorno de la actividad eréctil normal. Este procedimiento debe realizarse bajo la supervisión de un urólogo o médico familiarizado con el tratamiento y no debe iniciarse sin consulta urológica si el priapismo persiste por más de 24 horas.

LA TRAZODONA SE HA ASOCIADO CON LA PRESENCIA DE PRIAPISMO. HAY REPORTES EN QUE FUE NECESARIA UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA Y ALGUNOS DE ESTOS CASOS QUEDARON CON DAÑO PERMANENTE EN LA FUNCIÓN ERÉCTIL O IMPOTENCIA. POR LO TANTO, LOS PACIENTES DE SEXO MASCULINO CON ERECCIONES PROLONGADAS, DOLOROSAS O INAPROPIADAS DEBEN INTERRUMPIR INMEDIATAMENTE EL USO DE TRAZODONA Y CONSULTAR A SU MÉDICO O UNIDAD DE EMERGENCIAS.

Generales

- Administre clorhidrato de trazodona durante o poco después de las comidas para evitar irritación gástrica.
- Aunque 75 % de los pacientes muestra una mejoría en 2 semanas, a veces se necesitan más de 30 días para producir efectos terapéuticos significativos.
- Suspender gradualmente la medicación.
- Evite las bebidas alcohólicas u otros depresores de SNC.
- Aconseje al paciente que tenga cuidado al ponerse de pie o sentarse bruscamente, puede producirse vértigo.
- Aconseje al paciente que evite actividades en las que la falta de atención aumente el riesgo de accidentes.
- El riesgo/beneficio debe ser considerado en situaciones clínicas como enfermedades cardíacas, alcoholismo, insuficiencia hepática o renal y embarazo.

La posibilidad de suicidio en pacientes seriamente deprimidos es inherente a la depresión y puede persistir hasta que haya una mejoría significativa en la condición depresiva. Por lo tanto, se debe prescribir el menor número posible de comprimidos a estos pacientes, adaptando el tratamiento a las necesidades del paciente.

La trazodona puede empeorar la condición psiquiátrica en pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psiquiátricos, pensamientos paranoides pueden intensificarse o precipitar un cambio a manía o hipomanía en pacientes con trastorno bipolar. En todos los casos, se debe suspender la trazodona.

Ha habido reportes de hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática y síncope, en pacientes que reciben clorhidrato de trazodona. La administración concomitante de terapia antihipertensiva con trazodona puede requerir una reducción de la dosis del medicamento antihipertensivo.

Poco se sabe sobre la interacción entre trazodona y anestésicos en general; por lo tanto, el tratamiento con trazodona debe interrumpirse antes de la cirugía electiva durante el tiempo que sea clínicamente factible.

Los medicamentos que interfieren con la recaptación de serotonina se asocian con sangrado (desde hematomas menores y epistaxis hasta sangrado mayor). La trazodona también puede disminuir la agregación plaquetaria, dando como resultado un mayor riesgo de sangrado, especialmente si se usa concomitantemente con aspirina, warfarina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y otros anticoagulantes.

Fracturas óseas se asocian con tratamiento antidepresivo. Esta posibilidad debe considerarse en pacientes con dolor óseo inexplicable, hinchazón y hematoma.

La trazodona puede causar dilatación pupilar leve que, en personas susceptibles, puede desencadenar episodios de glaucoma de ángulo cerrado.

Síndrome serotoninérgico potencialmente fatal puede ocurrir en pacientes que toman agentes serotoninérgicos, particularmente en combinación con otros agentes serotoninérgicos (p. ej., triptanes, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano y hierba de San Juan) o con agentes que reducen el metabolismo de la serotonina (p. ej., inhibidores de la MAO). Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de síndrome serotoninérgico, que son cambios en el estado mental (agitación, alucinaciones, delirio, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, diaforesis, inestabilidad de la presión arterial), cambios neuromusculares (temblor, rigidez, mioclonía), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y convulsiones. El tratamiento debe suspenderse inmediatamente si se sospecha síndrome serotoninérgico.

El síndrome de interrupción de terapia antidepresiva puede ocurrir con la interrupción abrupta del tratamiento. Los síntomas más frecuentes incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, mareos, disminución del apetito, sudoración, temblores, parestesia, fatiga, somnolencia y trastornos del sueño. Los síntomas menos frecuentes incluyen sensaciones de descarga eléctrica, arritmias cardíacas, mialgias, parkinsonismo, artralgias, dificultad para mantener el equilibrio y síntomas psicológicos (agitación, ansiedad, acatisia, ataques de pánico, irritabilidad, agresión, empeoramiento del estado de ánimo, labilidad emocional, hiperactividad, manía/hipomanía, disminución de la capacidad de concentración, confusión mental, deterioro de la memoria). Hay mayores riesgos de desarrollar este síndrome con antidepresivos con vida media corta y duración más larga de tratamiento.

Algunos agentes antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina) están asociados con aparición de Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (ADH). Se han informado casos de hiponatremia, incluidos casos graves, con concentraciones séricas de sodio < 110 mEq/L, principalmente en personas de edad avanzada.

Se debe tener precaución cuando se administre clorhidrato de trazodona a pacientes con trastornos cardíacos, estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente, ya que los medicamentos antidepresivos (incluyendo trazodona) están asociados con aparición de arritmias cardíacas. Estudios clínicos recientes en pacientes con trastornos cardíacos preexistentes indican que la trazodona puede ser arritmogénica en algunos pacientes de este grupo. Debido a su débil actividad adrenolítica, la trazodona puede causar bradicardia e hipotensión acompañada de una eventual taquicardia compensatoria, lo que requiere precaución en su uso en pacientes con cardiopatías, especialmente en aquellos con trastornos de la conducción o bloqueo auriculoventricular.

Como con todos los antidepresivos, el médico debe recomendar el uso de trazodona teniendo en cuenta si los beneficios de la terapia superan los riesgos potenciales.

Dado que se ha informado que ocurre priapismo en pacientes que reciben clorhidrato de trazodona, los pacientes con erección prolongada o inapropiada deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con el medicamento y consultar a un médico.

La trazodona puede intensificar el efecto del alcohol, barbitúricos y otros depresores de SNC.

La trazodona debe administrarse inmediatamente después de una comida o una merienda pequeña. La absorción total del medicamento puede ser hasta un 20% mayor cuando se toma con alimentos en comparación con tomarlo con el estómago vacío. El riesgo de mareos/delirio puede aumentar en condiciones de ayuno.

Insuficiencia renal y hepática

La trazodona debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

No hubo evidencia de carcinogénesis relacionada con el medicamento en ratas que recibieron clorhidrato de trazodona en dosis orales diarias de hasta 300 mg/kg durante 18 meses.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre los efectos en mujeres embarazadas. La trazodona no debe utilizarse durante los primeros tres meses de embarazo, y en los meses restantes solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

El clorhidrato de trazodona está clasificado como categoría de riesgo C en el embarazo.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas durante el tratamiento.

Amamantamiento

La trazodona se excreta en la leche humana y las concentraciones máximas se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración. No se recomienda administrar clorhidrato de trazodona a lactantes.

Uso Pediátrico

La seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años no están establecidas.

Geriatría

El uso en pacientes de edad avanzada mayores de 65 años requiere una reducción de la dosis según se especifica en Dosis y Modo de usar.

9. INTERACCIONES FARMACÉUTICAS

Interacciones farmacológicas-prueba de laboratorio

Ocasionalmente se han observado recuentos bajos de leucocitos y neutrófilos en sangre en pacientes que recibieron clorhidrato de trazodona, que generalmente no requirieron la suspensión del medicamento; sin embargo, el tratamiento debe suspenderse en pacientes cuyos recuentos absolutos de leucocitos o neutrófilos en sangre estén por debajo de los valores

normales. Se recomienda controlar el recuento total de leucocitos en pacientes que presentan fiebre y dolor de garganta (u otros signos de infección) durante la terapia.

Interacciones farmacológicas

Debe evitarse la administración del medicamento concomitantemente con terapia de electroshock debido a la ausencia de estudios clínicos en esta área.

Ha habido informes de aumento y disminución del tiempo de protrombina en pacientes tratados con warfarina y trazodona. La trazodona a dosis de 175 mg/día no interfiere con el tratamiento anticoagulante cumarínico, aunque modera el efecto de la heparina.

El uso concomitante con alcohol u otros depresores de SNC puede causar una depresión excesiva de SNC. El uso concomitante de antihipertensivos puede causar hipotensión severa.

Ha habido informes de concentraciones aumentadas de digoxina y fenitoína en sangre de pacientes que reciben trazodona junto con uno de estos medicamentos. Se describe un caso de posible intoxicación digitálica precipitada por trazodona en un paciente geriátrico, se sugiere especial cuidado en estos casos.

Los inhibidores de la MAO pueden aumentar los eventos adversos de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina.

Existe la posibilidad de interacciones farmacológicas entre trazodona y sustratos que inducen o inhiben CYP3A4; por ejemplo, carbamazepina, un inductor de CYP3A4, disminuye las concentraciones plasmáticas de trazodona y su metabolito mCPP. Por otro lado, cuando trazodona es competidora por la enzima frente a otros medicamentos de bajo índice terapéutico, como terfenadina, puede existir una interacción clínica significativa.

El uso de buprenorfina/opiáceos (medicamentos para tratar la adicción a opiáceos/ dolor intenso) puede aumentar los posibles efectos secundarios del medicamento clorhidrato de trazodona.

Interacciones medicamento-sustancias químicas

Los pacientes deben abstenerse de bebidas alcohólicas durante el tratamiento. La trazodona puede intensificar el efecto del alcohol, barbitúricos y otros depresores de SNC.

10. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Este medicamento debe conservarse a menos 30°C, protegido de la luz y la humedad.

Número de lote y fechas de fabricación y de caducidad: véase el embalaje.

No use medicamento con el plazo de validez caducado. Guárdelo en su embalaje original.

Los comprimidos recubiertos de clorhidrato de trazodona 100 mg son de color blanco a casi blanco, circulares, biconvexos, liso en los dos lados.

Antes de usar, observe la apariencia del medicamento.

Se deben mantener todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

11. POSOLOGÍA Y MODO DE USAR

Comenzar con una dosis baja y aumentarla gradualmente, según respuesta clínica y tolerabilidad. Por somnolencia puede requerir una dosis mayor por la noche o una reducción de la dosis. El clorhidrato de trazodona debe administrarse inmediatamente después de una comida o merienda pequeña. Alivio sintomático se puede observar durante la primera semana, con efectos antidepresivos efectivos generalmente evidentes dentro de las 2 semanas. El veinticinco por ciento de los pacientes que responden bien a trazodona necesitan más de 2 semanas (hasta 4 semanas) de administración del medicamento

Dosis Usual en Adultos

Se sugiere una dosis inicial de 50 a 150 mg/día dividido dos veces al día o administrada como una dosis única por la noche. La dosis puede aumentarse en 50 mg/día cada 3 o 4 días si es necesario y se tolera. La dosis máxima para pacientes ambulatorios no debe exceder los 400 mg/día en dosis divididas. Para pacientes hospitalizados (es decir, pacientes con depresión más grave) se pueden administrar hasta 600 mg/día en dosis divididas. Dosis superiores a 800 mg sólo deben utilizarse en casos muy graves.

Mantenimiento

Una vez obtenida una respuesta adecuada, la dosis debe reducirse gradualmente, con ajuste posterior basado en la respuesta terapéutica. La dosis durante terapia de mantenimiento prolongada debe ser la dosis efectiva más baja.

Aunque no se ha realizado una evaluación sistemática de eficacia de trazodona más allá de 6 semanas, generalmente se recomienda que el tratamiento con medicamentos antidepresivos dure varios meses.

12. REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con trazodona o poco después de suspender el tratamiento.

Al comienzo del tratamiento, el paciente puede presentar mareos, somnolencia, náuseas, sabor desagradable y sequedad de boca. En general, estas reacciones desaparecen con el uso continuado del medicamento.

Los síntomas citados a continuación, algunos de los cuales se notifican comúnmente en casos de depresión no tratada, también se han notificado en pacientes que reciben tratamiento con trazodona.

Se enumeran las posibles reacciones adversas, por orden de frecuencia, que pueden aparecer con el uso de clorhidrato de trazodona:

Muy frecuentes (>10%):

Trastornos del sistema nervioso central: sedación, dolor de cabeza, mareos, fatiga.

Trastornos gastrointestinales: xerostomía, náuseas.

Frecuentes (>1% y <10%):

Trastornos cardiovasculares: edema.

Trastornos del sistema nervioso central: agitación, ataxia, confusión, desorientación, deterioro de la memoria, migraña.

Trastornos dermatológicos: sudores nocturnos.

Trastornos endocrinos y metabólicos: disminución de la libido.

Trastornos gastrointestinales: estreñimiento, dolor abdominal, disgeusia, vómitos.

Trastornos genitourinarios: trastornos de la eyaculación, urgencia miccional.

Trastornos neuromusculares y esqueléticos: lumbalgia, mialgias, temblores.

Trastornos oftálmicos: visión borrosa, alteraciones visuales.

Trastornos respiratorios: disnea.

Poco frecuentes (>0,1% y <1%):

Trastornos psiquiátricos: paranoia, hipomanía, alucinaciones, psicosis.

Trastornos cardiovasculares: arritmias, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia, torsade de pointes, prolongación del intervalo QT, paro cardíaco, infarto agudo de miocardio, hipotensión ortostática, bloqueo de conducción, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos del Sistema Nervioso Central: sueños anormales, insomnio, ansiedad, accidente cerebrovascular, convulsiones, estupor, discinesia tardía, vértigo, síntomas extrapiramidales, acatisia, afasia, hipoacusia parcial, hipoestesia, síndrome serotoninérgico.

Trastornos gastrointestinales: esofagitis por reflujo, hepatitis, ictericia, colestasis, hiperbilirrubinemia, hiperamilasemia, alteraciones de las enzimas hepáticas, babeo.

Trastornos respiratorios: apnea.

Trastornos genitourinarios: orgasmos anormales, incontinencia urinaria, retención urinaria, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, clitorismo, hematuria, polaquiuria.

Trastornos oftalmológicos: glaucoma de ángulo cerrado, fotofobia, diplopía, xeroftalmía, dolor ocular.

Trastornos hematológicos: anemia, anemia hemolítica, leucocitosis, metahemoglobinemia.

Trastornos dermatológicos: acné, alopecia, prurito, psoriasis, exantema, reacciones de fotosensibilidad, hiperhidrosis, sofocos, rubefacción, leuconiquia, urticaria.

Trastornos endocrinos: Síndrome de secreción inadecuada de ADH, galactorrea, hirsutismo, aumento de la libido, agrandamiento de las mamas.

Trastornos generales: reacciones alérgicas, aumento del apetito, debilidad, alteraciones del habla.

Trastornos musculares: alteraciones de la marcha, espasmos musculares.

Muy Rara (<0,01%):

Trastornos genitourinarios: priapismo

13. SOBREDOSIS

La DL50 del medicamento es de 610 mg/kg en ratones, 486 mg/kg en ratas y 560 mg/kg en conejos.

Signos y síntomas

Síntomas de sobredosis: somnolencia, disminución de la coordinación muscular, náuseas o vómitos.

Las consecuencias de una sobredosis en pacientes que utilizan clorhidrato de trazodona y otro medicamento concomitantemente (p. ej., alcohol + hidrato de cloral + diazepam, amobarbital, clordiazepóxido o meprobamato) pueden ser muy graves o mortales.

Las reacciones más graves notificadas con la sobredosis de trazodona sola fueron priapismo, paro respiratorio y cambios en el electrocardiograma (ECG). Las reacciones más frecuentes fueron somnolencia y vómitos. La sobredosis puede causar un aumento en la incidencia o gravedad de cualquiera de las reacciones adversas notificadas (véase el punto 12. REACCIONES ADVERSAS).

Tratamiento

No existe un antídoto específico para la trazodona. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo en caso de hipotensión o sedación excesiva. Todo paciente con sospecha de haber ingerido una sobredosis de trazodona debe someterse a un lavado gástrico. La diuresis forzada puede ser útil para facilitar la eliminación del medicamento.

Descripción envase: Estuche de cartulina impresa, barnizada y/o etiquetada que contiene blíster PVC(transparente)/ALU ó PVDC (transparente)/ALU más folleto de información al paciente, todo debidamente sellado y rotulado.

Descripción comprimidos recubiertos: Comprimido recubierto con película blanco a casi blanco, circular, biconvexo, liso en las 2 caras.