

# **DONAREN<sup>®</sup> RETARD**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos de liberação  
prolongada  
150 mg

# DONAREN<sup>®</sup> RETARD

cloridrato de trazodona

APSEN

## **FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimidos de liberação prolongada.

## **APRESENTAÇÕES**

Comprimido de liberação prolongada de 150 mg em caixas com 10 e 20 comprimidos.

## **USO ORAL**

## **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

Cloridrato de trazodona..... 150 mg

Excipientes\*qsp..... 1 comprimido

\* Excipientes: Sacarose, povidona, cera de carnaúba, estearato de magnésio.

## **INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

DONAREN<sup>®</sup> RETARD, cujo princípio ativo é o cloridrato de trazodona, é indicado para:

- Depressão mental com ou sem episódios de ansiedade;
- Dor neurogênica (neuropatia diabética) e outros tipos de dores crônicas;
- Tratamento da depressão maior.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Trezentos e quarenta e sete pacientes com depressão foram recrutados para o estudo. Pacientes foram randomicamente destinados a receber um comprimido de trazodona de liberação controlada (150 mg) a noite ou um comprimido de trazodona padrão (150 mg) a noite por um período de seis semanas. A avaliação da eficácia, tolerabilidade e complacência foram feitas no início do estudo e depois de 1,2,4 e 6 semanas de medicação do estudo (Moon CA, Laws D, Stott PC, *et al. Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice.* Curr Med Res Opin 1990 12(3): 160-8).

Setenta e sete pacientes retiraram-se do estudo dos quais 44 eram do grupo da trazodona padrão e 33 eram do grupo da trazodona de liberação controlada. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significante entre os grupos de tratamento em nenhuma das medidas de eficácia. Maiores progressos nas condições dos pacientes foram mostrados em todas as medidas de eficácia no final do estudo em comparação com o início do estudo. As diferenças no tratamento foram pequenas, mas foram numericamente a favor do

grupo de liberação controlada. Como esperado, uma grande proporção de efeitos colaterais foram relatados durante as primeiras duas semanas de tratamento em ambos os grupos. As diferenças no tratamento revelaram cinco sintomas da lista de checagem de eventos adversos usada durante do estudo, foram pequenas, e embora favoreceram na maioria dos casos o grupo de liberação controlada, eles não foram estatisticamente significante.

A trazodona mostrou ser efetiva na depressão e na angústia e sintomatologia depressiva. Quando comparado com antidepressivos com um efeito definido na inibição psicomotora, a trazodona mostrou ser mais efetiva nos parâmetros de inquietação/ansiedade. Nenhuma diferença significativa estatisticamente na eficácia e segurança foi comprovada entre a trazodona convencional *versus* a trazodona de liberação controlada, embora um perfil de melhor segurança na formulação de liberação controlada foi relatada, especialmente nos primeiros dias de administração.

A eficácia da trazodona é melhorada quando a dosagem diária é ajustada em relação à severidade da depressão. As doses sugeridas são: 75-150 mg/dia para ser administrada em uma dose única à noite antes de deitar; a dose pode ser aumentada para 300 mg/dia dividida em duas administrações; em pacientes hospitalizados a dose pode ser aumentada para 600 mg/dia em doses divididas. Em conclusão, os dados disponíveis indicaram que a trazodona é efetiva quando dada em uma dose única ao deitar ou em doses diárias repetidas, de acordo com a severidade da depressão (Moon CA, Laws D, Stott PC, *et al. Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice.* Curr Med Res Opin 1990 12(3): 160-8).

Um estudo mais recente confirma a eficácia da trazodona de liberação controlada na depressão, ansiedade e insônia. Este estudo foi aberto, multicêntrico, em 80 centros de estudos na Áustria, com 549 pacientes com depressão, utilizando a trazodona de liberação controlada, durante um período de 6 semanas.

Os resultados com base em medidas neuropsiquiátricas, com base no escore CGI (Clinical Global Impression) mostraram importante melhora em 78,3% dos pacientes, enquanto apenas 3,6% permaneceram inalterados ou pioraram. As observações baseadas nos critérios de HAM-D revelaram melhora estatisticamente significativa no escore que passou de 21 para 14 após duas semanas e normalizou após 6 semanas (Saletu-Zyhlarz GM, Anderer P, Arnold O, *et al. Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients* Neuropsychobiology 2003 48(4): 194-208).

Foi avaliada uma formulação de 150 mg de trazodona de liberação controlada em pacientes com queixas de insônia crônica associada à distímia. Os resultados mostraram um aumento significativo do sono de ondas lentas e reduções significativas no Estágio 2, do tempo para o Padrão de Alternância Cíclica – CAP e da taxa de CAP. Estas alterações foram associadas consistentemente com a melhora dos escores de HAM-D e se mantiveram significativas por todo o período de tratamento ativo.

De acordo com a opinião dos autores, a disponibilidade de uma droga relacionada à serotonina e de ação lenta, com propriedades sedativas como antidepressivas, pode abrir novas perspectivas no tratamento da insônia crônica (Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, *et al. Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia.* Psychopharmacology 1994 116(4): 389-95).

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

DONAREN® RETARD é um antidepressivo cujo princípio ativo é o cloridrato de trazodona.

A trazodona é um derivado da triazolopiridina que difere quimicamente dos demais antidepressivos disponíveis. Embora a trazodona apresente certa semelhança com os benzodiazepínicos, fenotiazidas e antidepressivos tricíclicos, seu perfil farmacológico difere desta classe de drogas.

O mecanismo de ação antidepressiva da trazodona no homem ainda não está completamente elucidado. Estudos em animais demonstram inibição seletiva da recaptura da serotonina no cérebro e outras ações farmacológicas em receptores adrenérgicos.

Em animais, a trazodona inibe seletivamente a absorção da serotonina pelos sinaptossomas do cérebro e potencializa as alterações do comportamento induzidas pelo precursor de serotonina, o 5-hidroxitriptofano. Os efeitos da trazodona na condução cardíaca de cães anestesiados são qualitativamente dissimilares e quantitativamente menos pronunciados do que aqueles observados com antidepressivos tricíclicos. A trazodona não é um inibidor de monoaminoxidase e, ao contrário de drogas do tipo anfetaminas, não estimula o Sistema Nervoso Central.

A atividade anticolinérgica da trazodona é menor do que a apresentada pelos antidepressivos tricíclicos em estudos animais e, este fato foi confirmado em estudos clínicos em pacientes deprimidos.

DONAREN® RETARD é indicado para o tratamento da depressão maior. A eficácia da trazodona foi demonstrada em administrações tanto em pacientes hospitalizados quanto em tratamento ambulatorial, e em pacientes deprimidos com ou sem ansiedade.

Episódio Depressivo Maior implica humor depressivo ou disfórico importante ou relativamente persistente (quase todo dia durante pelo menos 2 semanas) que interfere na atividade normal diária, e inclui pelo menos quatro dos oito seguintes sintomas: alteração do apetite, alterações do sono, agitação ou lentidão psicomotora, perda do interesse nas atividades usuais ou diminuição do impulso sexual, aumento de fadiga, sentimentos de culpa ou de auto-desmerecimento, pensamento lento ou diminuição da concentração, e ideias ou tentativas suicidas.

#### **Farmacocinética:**

Depois da administração de uma dose única de 75 mg da trazodona de liberação controlada, um Cmax por volta de 0,7 µg /ml é alcançada com um Tmax de 4 horas depois da administração e uma AUC de cerca de 8 µg/ml/h. Depois de uma dose oral única de 150 mg de trazodona de liberação controlada, a Cmax de cerca de 1,2 µg/ml é alcançada com um Tmax de 4 horas depois da administração. A meia-vida é cerca de 12 horas e AUC cerca de 18 µg/ml/h.

A biotransformação é hepática, extensa, sendo a excreção renal (75%) e biliar (20%).

#### **Transporte e Metabolismo:**

*In vitro*, a trazodona é 89% a 95% ligada as proteínas plasmáticas nas concentrações terapêuticas.

O volume de distribuição (Vd) seguido da administração intravenosa de trazodona 25 mg variou de 0,9 l/Kg a 1,5 l/Kg, mostrando ambas as diferenças de idades e sexo: valores foram maior nos idosos do que nos jovens e maior em mulheres do que nos homens.

Níveis de fluido cérebro espinhal de trazodona (20 ng/ml) foram detectados em pacientes psiquiátricos depois da administração da droga, uma vez que nenhum nível do metabólito m-clorofenil-piperazina (mCPP) foi encontrado.

A trazodona é amplamente metabolizada no fígado por hidroxilação, alquilação e N-oxidação. O metabólito mCPP é formado pela N-alquilação do nitrogênio piperazinil.

O metabolismo da trazodona para se transformar em seu metabólito, mCPP, foi estudado *in vitro* usando preparações microsomais do fígado humano e enzimas do citocromo P450 humano expressa CDMA.

A cinética da formação de mCPP da trazodona foi determinada, e três experimentos *in vitro* foram realizados para identificar a enzima maior P450 envolvida. Apenas incubações com citocromo P450A4 (CY3A4) resultaram na formação mCPP, indicando que a trazodona é um substrato para CYP3A4 e que CYP3A4 é a isoforma maior envolvida na produção de mCPP da trazodona.

De acordo com estes achados, a possibilidade das interações droga-droga com a trazodona e outros substratos, indutores e/ou inibidores do CYP3A4, foi afirmado. Porque os níveis CYP3A4 variam 5-20-vezes entre indivíduos e porque CYP3A4 é inibido e induzido por muitas drogas comumente encontradas e compostos ambientais, é importante estar consciente que a trazodona é um substrato do CYP3A4 e consequentemente sujeito a muitos fatores que podem alterar sua concentração plasmática.

A significância clínica deste potencial de interação foi notado com carbamazepina, um indutor do CYP3A4 e substrato, o qual diminui as concentrações plasmáticas de ambas trazodona e mCPP.

Por outro lado, quando a trazodona é o competidor da enzima contra outras drogas com pequeno índice terapêutico, como a terfenadina, poderá resultar numa significativa interação clínica.

#### Excreção:

Concentrações plasmáticas da trazodona mostraram uma meia-vida de eliminação terminal em voluntários sadios variando de 9,1 a 10,79 horas.

A eliminação e o desenho do metabólito da trazodona depois da administração oral, intravenosa e intramuscular de 25 mg de trazodona marcada com C<sup>14</sup> no plasma e urina foram investigados.

A eliminação da radioatividade ocorreu no modo bifásico com uma meia-vida de 1 hora anterior e 13 horas para a segunda fase, apesar do trajeto da aplicação. A radioatividade foi excretada predominantemente pelo processo renal (70 – 75% dentro de 72 horas).

Menos que 1% da dose foi excretada inalterada na urina e fezes. A radioatividade na urina foi representada pelos conjugados que foram formados depois da hidroxilação no resíduo clorofenil (20%), por um dihidrodiol- metabólito da trazodona (15%) e pelo ácido carboxílico originado da clivagem oxidativa de compostos parentes (35%).

A excreção no leite materno foi estudada em seis mulheres lactantes seguido da administração oral de um comprimido único de 50mg de trazodona.

A proporção leite/plasma de trazodona baseado na área sob a curva de plasma e leite foi pequeno:  $0,142 \pm 0,045$  (média  $\pm$  desvio padrão). Supondo que os bebês beberiam 500 ml/12h, eles seriam expostos a menos que 0,005 mg/kg como comparado com 0,77 mg/kg para as mães. Foi concluído que a exposição de bebês a trazodona, via amamentação, é muito pequena.

De qualquer maneira, o uso durante a gravidez e a lactação deverá ser limitado para casos selecionados e apenas depois de avaliação médica da proporção risco benefício.

### **Farmacocinética em populações especiais**

#### Idosos:

As características farmacocinéticas de uma dose oral única de 100 mg de trazodona foram comparadas em 12 jovens (idade média 24 anos) e 10 idosos (idade média 69,5 anos) voluntários.

A concentração plasmática máxima da trazodona foi similar em ambos os grupos, embora os valores alcançou de 900 a 2.300 ng/ml, com uma média de 1.600 ng/ml. A maioria dos indivíduos alcançaram concentração máxima entre 20 e 120 minutos. A fase terminal da meia-vida da trazodona foi significativamente prolongada (6,4 versus 11,6 horas,  $p<0.05$ ) e a área sob a curva da concentração-tempo plasmático foi significativamente larga (10,1 versus 18,0,  $p<0.01$ ) em idosos. Aparentemente o *clearance* oral foi também significativamente reduzido (10,8 versus 6,3,  $p<0.01$ ) em idosos.

Diferenças similares foram igualmente detectadas seguido da administração de 25mg de trazodona intravenosa. Em adição, a ampla variação interindividual no *clearance* foi observada.

A diferença nas características farmacocinéticas da trazodona, em jovens e idosos, pode ser relatada em uma redução da idade relacionada à atividade hepática de metabolismo da droga ou uma diferença na distribuição regional. O *clearance* e excreção da droga são muito lentos em idosos. A redução no tamanho do fígado e no número de células hepáticas funcionais, junto com a redução do fluxo sanguíneo no fígado, são geralmente responsáveis pela significativa redução observada no *clearance* oral de muitas drogas, bem como a trazodona.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Nos casos de alergia ao cloridrato de trazodona ou aos componentes da formulação do produto.

No infarto do miocárdio (período de recuperação).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A trazodona está associada à ocorrência de priapismo. Os pacientes do sexo masculino com ereções prolongadas ou com duração inadequada devem suspender imediatamente o tratamento com o medicamento e consultar o médico.

A trazodona não é recomendada para uso durante a fase inicial de recuperação do infarto do miocárdio.

### **Precauções Gerais:**

- DONAREN® RETARD deve ser tomado durante ou logo após as refeições a fim de evitar irritação gástrica;
- Embora 75% dos pacientes apresentem melhora em 2 semanas, às vezes é necessário um período superior a 30 dias para produzir efeitos terapêuticos significativos;
- Suspender o medicamento gradualmente;
- Evitar bebidas alcoólicas ou outros depressores do SNC;
- Cuidado ao levantar-se ou sentar-se abruptamente, pode ocorrer vertigem;
- Evitar funções onde a falta de atenção aumenta o risco de acidentes;
- O risco/benefício deve ser considerado em situações clínicas como doenças cardíacas, alcoolismo, comprometimento hepático ou renal e gravidez.

A possibilidade de suicídio em pacientes seriamente deprimidos é inerente à doença e pode persistir até que ocorra melhora significativa. Portanto, deve-se prescrever o menor número possível de comprimidos adequando o tratamento às necessidades do paciente.

Há relatos sobre a ocorrência de hipotensão, incluindo a hipotensão ortostática e síncope em pacientes sob tratamento com cloridrato de trazodona. A administração concomitante de terapia anti-hipertensiva com trazodona pode exigir uma redução da dose do medicamento anti-hipertensivo.

Pouco se sabe sobre a interação entre a trazodona e anestésicos em geral, portanto, antes de cirurgia eletiva, o tratamento com trazodona deve ser interrompido pelo tempo que for clinicamente viável.

Deve-se tomar precauções ao administrar cloridrato de trazodona a pacientes com distúrbios cardíacos e tais pacientes devem ser monitorados cuidadosamente, visto que medicamentos antidepressivos (incluindo a trazodona) estão associados com a ocorrência de arritmias cardíacas. Estudos clínicos recentes, relativos à pacientes com distúrbios cardíacos pré-existent, indicam que a trazodona pode ser arritmogênica em alguns pacientes desse grupo. Devido a sua fraca atividade adrenolítica, a trazodona pode provocar bradicardia e hipotensão acompanhada de eventual taquicardia compensatória, o que exige cuidados no uso em pacientes cardiopatas, especialmente nos que apresentam distúrbios de condução ou bloqueio aurículoventricular.

Assim como ocorre com todos os antidepressivos, o uso da trazodona deve ser recomendado pelo médico levando em consideração se os benefícios da terapia superam os fatos potenciais de risco.

Como foi relatada a ocorrência do priapismo em pacientes que receberam cloridrato de trazodona, os pacientes com ereção prolongada ou inapropriada do pênis devem interromper imediatamente o tratamento com o medicamento e consultar o médico.

A trazodona pode intensificar o efeito do álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC (Sistema Nervoso Central).

A trazodona deve ser administrada logo após uma refeição ou um pequeno lanche. Em qualquer paciente, a absorção total do medicamento pode ser até 20% maior quando é tomado com alimento ao invés de ingeri-lo com estômago vazio. O risco de tontura/delírio pode aumentar sob condições de jejum.

**ATENÇÃO: DONAREN® RETARD contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.**

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

**O cloridrato de trazodona está classificado na categoria C de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### **Amamentação**

Você não deve usar DONAREN® RETARD se estiver amamentando.

#### **Geriatria**

O uso em pacientes idosos, acima de 65 anos de idade, exige uma administração reduzida, conforme especificado em Posologia e Modo de Usar.

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### Interações medicamento-medicamento

Deve-se evitar a administração do medicamento concomitante à terapia por eletrochoque pela ausência de pesquisa nessa área.

Há relatos de ocorrência de aumento e diminuição de tempo de protrombina em pacientes sob tratamento com warfarina e trazodona. A trazodona na dose de 175 mg/dia não intervem na terapia anticoagulante com cumarínicos, embora modere o efeito da heparina.

O uso concomitante com álcool ou outros depressores do SNC pode causar depressão excessiva do Sistema Nervoso Central.

O uso concomitante de anti-hipertensivos pode causar hipotensão grave. A trazodona na dose de 100 a 300 mcg/kg produz uma inibição dose-dependente do efeito anti-hipertensivo da clonidina.

Há relatos da ocorrência de aumento nos níveis de digoxina ou fenitoína no sangue em pacientes que recebem trazodona juntamente com um desses medicamentos. Foi descrito um caso de possível intoxicação digitálica precipitada pela trazodona em um paciente geriátrico, desta forma sugere-se especial cuidado nestes casos.

Não se conhece sobre a ocorrência de interações entre inibidores de monoaminaoxidase (IMAO) e a trazodona. Devido à ausência de pesquisa clínica, se os inibidores de MAO forem suspensos um pouco antes ou forem administrados concomitantemente à trazodona, a terapia deve ser iniciada com cautela aumentando-se gradualmente a dosagem até que se obtenha a reação esperada.

#### Interações medicamentos-substâncias químicas

Abstenha-se de bebidas alcoólicas durante o tratamento. A trazodona pode intensificar o efeito do álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC (Sistema Nervoso Central).

#### Interações medicamento-exame laboratorial

Ocasionalmente foram observadas contagens baixas de células brancas e neutrófilas no sangue de pacientes que receberam cloridrato de trazodona que, em geral, não exigiram a suspensão do medicamento; contudo, o tratamento deve ser suspenso em qualquer paciente cuja contagem de células brancas ou neutrófilos absolutos no sangue caia abaixo dos níveis normais. Contagens de células brancas e diferenciais são recomendadas para pacientes que apresentem febre e dor de garganta (ou outros sinais de infecção) durante a terapia.

### **7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

DONAREN® RETARD deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Os comprimidos de DONAREN® RETARD são oblongos, biconvexos, brancos ou amarelados, com duplo vinco em ambos os lados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

O produto DONAREN® RETARD é apresentado na forma de comprimidos de liberação controlada de 150 mg.

Você deve tomar 1/2 (meio - 75 mg) comprimido ou 1 comprimido inteiro (150 mg) ao dia, conforme orientação médica, por via oral, em uma dose única à noite, antes de dormir.

A dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia, ou seja, 1 comprimido de 12 em 12 horas.

### Pacientes idosos:

Começar com uma dose única de 100 mg ao dia, ou seja, repartir 1 comprimido em 3 parte iguais e tomar 2 partes, por via oral, A dose pode ser aumentada, como prescrita pelo médico, dependendo da resposta clínica. Não são ultrapassadas doses maiores que 300 mg ao dia.

Os comprimidos vincados podem ser divididos em três partes, com o objetivo de permitir um aumento gradual da dose, dependendo da severidade da doença, peso, idade e condições gerais do paciente.

O cloridrato de trazodona deve ser tomado logo após uma refeição ou um pequeno lanche.

O alívio sintomático pode ser observado durante a primeira semana, com efeitos antidepressivos efetivos em geral evidentes dentro de 2 semanas. Vinte e cinco por cento que respondem bem à trazodona precisam de mais de 2 semanas (até 4 semanas) de administração do medicamento.

Embora não tenha havido nenhuma avaliação sistemática da eficácia da trazodona além de 6 semanas, é recomendado em geral que o tratamento com drogas antidepressivas tenha a duração de vários meses.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Casos de comportamentos e pensamentos suicidas foram relatados durante o tratamento com trazodona ou logo após interrupção do tratamento.

Os sintomas citados abaixo, alguns dos quais são comumente relatados em casos de depressão não tratada, também foram registrados em pacientes recebendo terapia trazodona.

A seguir serão listadas as possíveis reações adversas por sistema orgânico que podem aparecer com o uso do DONAREN® RETARD:

<b>Classificação de sistema Órgão MedDRA</b>	<b>Reações Adversas</b>
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Discrasias sanguíneas (incluindo agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia).
Distúrbios do sistema imunológico	Reações alérgicas.
Distúrbios endócrinos	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hiponatremia, perda de peso, anorexia e aumento de apetite.
Perturbações psiquiátricas	Pensamento e/ou comportamento suicida, estado confusional, insônia, desorientação, mania, ansiedade, nervosismo, agitação (muito ocasionalmente exacerbação que leva ao delírio), ilusão, reações agressivas, alucinação, pesadelos, diminuição da libido, síndrome de retirada medicamento.
Distúrbios do sistema nervoso	Síndrome serotoninérgica, convulsão, síndrome neuroléptica maligna, tontura, vertigem, dor de cabeça, sonolência, cansaço, diminuição da atenção, tremor, visão borrada, distúrbios de memória, mioclonia, afasia de expressão, parestesia, distonia e alteração do paladar.
Distúrbios do sistema cardíaco	Arritmias cardíacas (incluindo Torsade de Pointes, palpitações, extra-sístoles ventriculares, dísticos ventriculares, taquicardia ventricular), bradicardia, taquicardia, alterações no ECG (prolongamento do segmento QT).
Distúrbios do sistema vascular	Hipotensão ortostática, hipertensão, síncope.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia, congestão nasal.
Distúrbios gastrointestinais	Náusea, vômito, boca seca, constipação, diarreia, dispepsia, dor de estômago, gastroenterite, aumento da salivação, íleo paralítico.
Distúrbios hepatobiliares	Alterações da função hepática (icterícia, lesão hepatocelular), colestase intra-hepática.
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash cutâneo, urticária, hiperidrose.
Afecções musculoesqueléticas e dos	Dor nos membros, dorsalgia, mialgia, artralgia.

tecidos conjuntivos	
Distúrbios renais e urinários	Alteração da micção.
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Priapismo.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fraqueza, edema, sintomas tipo-gripe, fadiga, dor torácica, febre.
Investigações	Elevação das enzimas hepáticas.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

A LD50 do medicamento é 610 mg/kg em camundongos, 486 mg/kg em ratos, e 560 mg/kg em coelhos.

##### **Sinais e Sintomas**

- Sintomas de superdosagem: sonolência, diminuição da coordenação muscular, náusea ou vômito.

- As consequências da superdosagem em pacientes que ingerem cloridrato de trazodona e outra droga concomitantemente (por exemplo, álcool + hidrato de cloral + diazepam; amobarbital; clordiazepóxido; ou meprobamato) podem ser muito graves ou fatais.

As reações mais graves relatadas ocorridas apenas com superdosagem de trazodona foram priapismo, parada respiratória, ataques e alterações de ECG. As reações mais frequentes foram sonolência e vômitos. A superdosagem pode causar um aumento na incidência ou gravidade de quaisquer das reações adversas relatadas (veja REAÇÕES ADVERSAS).

##### **Tratamento**

Não há um antídoto específico à trazodona. O tratamento deve ser sintomático e de suporte no caso de hipotensão ou sedação excessiva. Qualquer paciente com suspeita de ter ingerido uma superdosagem deve sofrer lavagem estomacal. A diurese forçada pode ser útil para facilitar a eliminação da droga.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. M.S.: N° 1.0118.0601

Farmacêutico Responsável: Alexandre Tachibana Pinheiro

CRF SP nº 44081

Fabricado por:

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - ACRAF SpA

Via Vecchia Del Pinocchio, 22 – 60100

Ancona - Itália

Registrado, importado e comercializado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ: 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Consumidor 0800 16 5678

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**





### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula <sup>2</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
-	-	-	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	Todos os campos (linguagem / vocabulário mais acessível ao paciente)	VP	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 20 comp. revestidos.
							2. Como este medicamento funciona?	VP	
							7. O que devo saber quando eu me esquecer de usar este medicamento?	VP	
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP / VPS	
							9. Reações adversas		

15/04/2013	0285453138	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2014	0087029/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2014	Identificação do medicamento	VP / VPS	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 20 comp. revestidos.
							5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	
							7. Cuidados com o armazenamento do medicamento	VPS	
							Dizeres legais	VP / VPS	

<sup>1</sup> Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

<sup>2</sup> Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

<sup>3</sup> Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

<sup>4</sup> Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.