FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trazodona Normon 100 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de trazodona hidrocloruro, equivalentes a 91,1 mg de trazodona.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 0,1 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido
Comprimido de color anaranjado, alargado y biconvexo con barra de rotura en una cara.

El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La trazodona está indicada en adultos para:
• Episodios depresivos mayores.

• Estados mixtos de depresión y ansiedad, con o sin insomnio secundario.

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Adultos:
Se debe determinar para cada paciente la dosis óptima.
La dosis de inicio es 100-150 mg al día administrados en dosis divididas después de las comidas, o en dosis única al acostarse.
La dosis se debe aumentar 50 mg al día cada 3 ó 4 días (preferiblemente a la hora de acostarse) hasta llegar a la dosis terapéutica efectiva óptima.
Se debe aumentar la dosis hasta un máximo de 400 mg al día (administrado en dosis divididas tras las comidas o en dosis única al acostarse).
En pacientes hospitalizados, la dosis máxima diaria se puede aumentar gradualmente a 600 mg al día, administrado en dosis divididas.
Tras alcanzar la dosis efectiva, la respuesta clínica se hace evidente a las dos o cuatro semanas. En el caso de pacientes que no responden al tratamiento, la dosis se debe aumentar hasta el máximo recomendado. Si tras esto, no se produce respuesta tras dos o cuatro semanas, se debe suspender el tratamiento.
Tras alcanzar la dosis efectiva, se debe mantener por un mínimo de 4 semanas. Tras este periodo, generalmente la dosis se puede reducir gradualmente, dependiendo de la respuesta al tratamiento. Los pacientes se deben mantener a la dosis menor efectiva y ser evaluados periódicamente para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En general, es preferible continuar con el tratamiento durante cuatro o seis meses hasta que mejoren los síntomas del paciente; tras esto la dosis se puede reducir gradualmente hasta que se suspenda el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada:
En pacientes de edad avanzada o debilitados la dosis de inicio recomendada es de 50-100 mg al día, administrada en dosis divididas, o en dosis única al acostarse. Se puede aumentar gradualmente bajo supervisión al igual que se ha descrito en adultos de acuerdo a la tolerancia y eficacia del medicamento.

En general, en estos pacientes se deben evitar dosis únicas superiores a 100 mg. Es poco probable que se exceda de una dosis de 300 mg al día.

Población pediátrica:
Trazodona no está recomendado en niños menores de 18 años de edad debido a que no se dispone de datos suficientes de seguridad y/o eficacia.

Insuficiencia hepática:
La trazodona experimenta un metabolismo hepático extenso (ver sección 5.2) y se ha asociado a hepatotoxicidad (ver secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia hepática, específicamente en casos de insuficiencia hepática grave. Se debe considerar la monitorización periódica de la función hepática.

Insuficiencia renal:
Normalmente no es necesario un ajuste de la dosis, pero debe tenerse precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración
Vía oral.
Los comprimidos se deben tomar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua) directamente tras las comidas.
La administración con alimentos disminuye el riesgo de reacciones adversas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, trazodona hidrocloruro, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Intoxicación por alcohol o intoxicación con hipnóticos.
- Infarto agudo de miocardio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suicidio/Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente controlados hasta que se produzca esta mejoría. Según la experiencia clínica general el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Un seguimiento cercano de los pacientes y, en particular, en aquellos con alto riesgo, debería acompañar al tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de los intentos de suicidio, sobre todo al inicio del tratamiento, se debe prescribir la dosis mínima recomendada de trazodona.

Iniciar el tratamiento con dosis bajas y en una única toma por la noche, reduce la incidencia de reacciones adversas indeseables relacionadas con el medicamento (Ver sección 4.3 y 4.5).

Se recomienda que se adopte una administración cuidadosa y un control periódico en los pacientes con las siguientes enfermedades:

- Epilepsia, se deben evitar específicamente aumentos o disminuciones bruscas de la dosis.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal, particularmente si es grave.
- Pacientes con enfermedades cardíacas tales como insuficiencia cardiaca, angina de pecho, alteraciones de la conducción o bloqueos AV de diferentes grados, arritmias, infarto de miocardio reciente, síndrome de QT largo congénito o bradicardia. Trazodona debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- Hipertiroidismo.
- Trastornos de la micción, tales como hipertrofia de próstata, aunque los problemas no deben ser anticipados dado que el efecto anticolinérgico de trazodona es poco importante.
- Glaucoma de ángulo cerrado agudo, aumento de la presión intraocular, aunque los cambios más importantes no deben anticiparse debido al pequeño efecto anticolinérgico de trazodona.

En caso de que se produzca ictericia en un paciente, se debe discontinuar el tratamiento con trazodona.

Trastornos psicóticos

La administración de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos puede dar lugar a un posible empeoramiento de los síntomas psicóticos. Se pueden intensificar los pensamientos paranoides. Durante el tratamiento con trazodona, una fase depresiva puede cambiar de una psicosis maníacodepresiva a una fase maníaca. En estos casos, trazodona debe ser retirada.

Hierba de San Juan

Las reacciones adversas se pueden dar con mayor frecuencia durante el uso concomitante de trazodona y fitoterapéuticos que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Síndrome serotoninérgico/Síndrome neuroléptico maligno

Se han descrito interacciones en relación al síndrome de serotonina/síndrome neuroléptico maligno en caso de uso concomitante de otras sustancias serotoninérgicas como otros antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN e inhibidores de la MAO), triptanes y neurolépticos. Se han descrito síndromes neurolépticos malignos con resultado de muerte en casos de administración conjunta con neurolépticos, por lo que este síndrome es una conocida posible reacción adversa al medicamento (ver secciones 4.5 y 4.8). Se debe discontinuar el tratamiento con trazodona inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento de soporte de los síntomas.

Dado que la agranulocitosis puede manifestarse clínicamente como síntomas de tipo gripal, dolor de garganta y fiebre, en estos casos se recomienda el control hematológico.

Se ha descrito hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática y síncope, en pacientes que recibían trazodona. La administración concomitante de una terapia antihipertensiva con trazodona puede requerir una reducción de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

Los pacientes de edad avanzada posiblemente experimentan con más frecuencia hipotensión ortostática, somnolencia y otros efectos anticolinérgicos de la trazodona. Debe prestarse especial atención a los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

posibles efectos acumulativos con el uso de medicamentos concomitantes, como otros psicotropos o antihipertensivos, o ante la presencia de factores de riesgo tales como la patología de base, lo que puede agravar estas reacciones. Se recomienda informar al paciente/cuidador sobre la posible aparición de estas reacciones y supervisar de cerca estos efectos tras el inicio de la terapia, antes y después del ajuste del incremento de dosis.

Si se sigue un tratamiento con trazodona, en particular durante un periodo prolongado, se recomienda una reducción gradual de la dosis para minimizar la aparición de un síndrome de abstinencia, caracterizado por náuseas, dolor de cabeza y malestar.

No hay ninguna evidencia de que el hidrocloruro de trazodona posea propiedades adictivas. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT con trazodona (ver sección 4.8). Se debe tener precaución cuando se prescribe trazodona con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos Clase IA y III, antipsicóticos (p.ej., derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos medicamentos antimicrobianos (p.ej. sparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento contra la malaria, particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina). Trazodona se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares conocidas, incluyendo la prolongación del intervalo QT.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden producir un aumento en los niveles séricos de trazodona. Vea la sección 4.5 para más información.

Como con otros medicamentos con actividad alfaadrenolítica, se ha asociado muy raramente la trazodona con priapismo. Puede tratarse con una inyección intracavernosa de un agente alfaadrenérgico como la adrenalina o el metaraminol. Sin embargo, hay notificaciones de priapismo inducido por trazodona que han requerido intervención quirúrgica o han llevado a disfunción sexual permanente. Los pacientes que desarrollen esta sospecha de reacción adversa, deben interrumpir el tratamiento con trazodona inmediatamente.

Interferencia con pruebas de orina:
Cuando se utilizan técnicas de inmunoensayo para la detección de fármacos en la orina, la reactividad cruzada de la meta-clorofenilpiperazina (m-CPP), metabolito de la trazodona, con la metilenedioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), estructuralmente similar, puede causar falsos positivos para anfetamina. En estos casos, se recomienda no tomar decisiones basándose unicamente en los resultados "presuntamente positivos" de las técnicas de inmunoensayo y realizar un análisis de confirmación por técnicas de espectrometría de masas (MS) o bien usar la espectrometría de masa en tándem acoplada a la cromatografía líquida (LC-MS/MS).

Se recomienda precaución en pacientes que toman agentes serotoninérgicos como trazodona concomitantemente con agentes anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios, y en pacientes con tendencia conocida a hemorragias.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110).
Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Población pediátrica

Población pediátrica: niños y adolescentes menores de 18 años.

Trazodona no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. En estudios clínicos sobre niños y adolescentes tratados con antidepresivos, se han observado comportamientos suicidas (intento suicida y planificación de suicidio) y hostilidad (esencialmente agresividad, comportamiento de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

oposición y enfado) con más frecuencia que con placebo. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo relativos al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual en niños y adolescentes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

General:
Se puede intensificar el efecto sedante de los antipsicóticos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos y antihistamínicos; se recomienda en estos casos una reducción de la dosis.

El metabolismo de los antidepresivos se acelera debido a los efectos hepáticos de los anticonceptivos orales, fenitoína, carbamazepina y barbitúricos. La cimetidina y algunos antipsicóticos inhiben el metabolismo de los antidepresivos.

Inhibidores CYP3A4:
Los estudios in vitro del metabolismo de los fármacos sugieren que hay un potencial de interacciones farmacológicas cuando trazodona se administra con inhibidores potentes de CYP3A4 tales como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, y nefazodona.

Es probable que los inhibidores potentes de CYP3A4 puedan dar lugar a aumentos sustanciales de las concentraciones plasmáticas de trazodona. Se ha confirmado en estudios in vivo en voluntarios sanos que una dosis de ritonavir de 200 mg BID aumenta los niveles plasmáticos de trazodona en más de dos veces, dando lugar a náuseas, síncope e hipotensión. Si trazodona se utiliza con un potente inhibidor del CYP3A4, debe considerarse una dosis más baja de trazodona. Sin embargo, debe evitarse cuando sea posible la coadministración de trazodona con potentes inhibidores del CYP3A4.

Carbamazepina:
La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de trazodona cuando se administran conjuntamente. El uso concomitante de 400 mg de carbamazepina diarios produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de trazodona y de su metabolito activo mclorofenilpiperazina del 76% y 60%, respectivamente. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para ver si hay una necesidad de una mayor dosis de trazodona cuando se toma con carbamazepina.

Antidepresivos tricíclicos:
Debe evitarse la administración concomitante debido al riesgo de interacción. Se debe prestar especial atención al síndrome serotoninérgico y a los efectos secundarios cardiovasculares.

Fluoxetina:
Se han notificado casos raros de niveles elevados de trazodona en plasma y efectos adversos cuando trazodona se había combinado con fluoxetina, un inhibidor de CYP1A2/2D6. Se desconoce el mecanismo subyacente a la interacción farmacocinética. No se excluye una interacción farmacodinámica (síndrome serotoninérgico).

Inhibidores de la monoaminoxidasa:
Ocasionalmente, se ha informado de la posible interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa. Aunque algunos médicos las prescriben concomitantemente, no se recomienda el uso de trazodona con IMAO, ni tampoco en las 2 primeras semanas tras interrumpir la administración de esta sustancia. Tampoco se recomienda la administración de IMAO a la semana de interrumpir el tratamiento con trazodona.

Fenotiazinas:
Trazodona ha sido bien tolerado en pacientes con esquizofrenia y depresión que recibían terapia estándar con fenotiazina. Se ha observado hipotensión ortostática grave en el caso de uso concomitante con fenotiazinas, como por ejemplo, clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Anestésicos/Relajantes musculares:
Trazodona puede aumentar los efectos de los relajantes musculares y anestésicos inhalatorios, por lo que se debe tener precaución en estos casos.

Alcohol:
Trazodona intensifica el efecto sedante del alcohol. El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento con trazodona.

Levodopa:
Trazodona puede administrarse en pacientes parkinsonianos depresivos tratados con Levodopa, siempre bajo estricto control médico, ya que la trazodona puede acelerar el metabolismo de la levodopa.

Otros:
El uso concomitante de trazodona con fármacos que prolongan el intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. Se debe tener precaución cuando estos fármacos se coadministran con trazodona.

Antihipertensivos:
Dado que trazodona es sólo un inhibidor muy débil de la recaptación de noradrenalina y no modifica la respuesta de la presión sanguínea a la tiramina, la interferencia con la acción hipotensora de los compuestos similares a la guanetidina es poco probable. Sin embargo, estudios en animales de laboratorio sugieren que trazodona puede inhibir la mayoría de las acciones agudas de la clonidina. En el caso de otros tipos de fármacos antihipertensivos, aunque no se han reportado interacciones clínicas, debe considerarse la posibilidad de potenciación.

Hierba de San Juan:
Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes cuando trazodona se administra conjuntamente con preparados que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Warfarina:
Se han publicado informes de cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente trazodona y warfarina.

Digoxina:
El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de digoxina. En estos pacientes se debería considerar un seguimiento de los niveles séricos.

Fenitoína:
El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de fenitoína. En estos pacientes se debería considerar un seguimiento de los niveles séricos.

Anticoagulantes orales y/o antiagregantes plaquetarios:
Raramente se han notificado alteraciones de las funciones anticoagulantes (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos) con aumento de las hemorragias.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos (menos de 200 embarazos a término) relativos al uso de trazodona en mujeres embarazadas son limitados.
Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo posnatal a dosis terapéuticas (ver sección 5.3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de trazodona durante el embarazo. La prescripción a mujeres embarazadas debe realizarse con precaución. Cuando se utiliza trazodona hasta el parto, los recién nacidos deben ser controlados ante la aparición de los síndromes de abstinencia.

Datos epidemiológicos sugieren que el uso de los ISRS en el embarazo, especialmente en la etapa final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HPPN). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos por cada 1.000 embarazos. En la población general, ocurren 1 ó 2 casos de HPNN por cada 1.000 nacimientos. A pesar de que no hay estudios en los que se haya estudiado la asociación de HPNN con el tratamiento con trazodona, este riesgo potencial no puede descartarse.

Lactancia.
Se desconoce si trazodona y sus metabolitos se excretan por la leche humana. No se debe excluir el riesgo para el lactante. La decisión de continuar/abandonar la lactancia o de continuar/abandonar la terapia con trazodona, debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con trazodona para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trazodona puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se han notificado casos de comportamientos y pensamientos suicidas durante el tratamiento con trazodona o poco después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Los siguientes síntomas, algunos de los cuales se informan normalmente en casos de depresión no tratada, han sido también registrados en pacientes sometidos a terapia con trazodona.

Clasificación de los Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Discrasias sanguíneas (agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y anemia)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiponatremia[1], pérdida de peso, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento y pensamientos suicidas [2], confusión, insomnio, desorientación, manía, ansiedad, nerviosismo, agitación (muy ocasionalmente exacerban hasta el delirio), delusión, reacción agresiva, alucinaciones, pesadillas, disminución de la libido, síndrome de abstinencia.
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome serotoninérgico, convulsión, síndrome neuroléptico maligno, mareo, vértigo, dolor de cabeza, somnolencia[3], agitación, disminución de la agudeza mental, temblor, visión borrosa, alteración de la memoria, mioclonía, afasia expresiva, parestesia, distonía, alteración del gusto
Trastornos cardíacos	Arritmias cardíacas[4](Torsade de Pointes, palpitaciones, contracciones ventriculares prematuras, duplas ventriculares, taquicardia ventricular), bradicardia, taquicardia, anormalidades ECG (prolongación QT)[2]
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática, hipertensión, síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, boca seca, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	estómago, gastroenteritis, aumento de la salivación, parálisis del íleo
Trastornos hepatobiliares	Trastornos de la función hepática (ictericia y daño hepatocelular[5]) , colestasis intrahepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades, dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Trastorno de la micción, incontinencia urinaria, retención urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Priapismo[6]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Debilidad, edema, síntomas tipo gripal, fatiga, dolor en el pecho, fiebre

[1] Debe ser controlado el estado de los fluidos y electrolitos en pacientes sintomáticos.
[2] Ver también sección 4.4.
[3] La trazodona es un antidepresivo sedante y la somnolencia, a veces experimentada durante los primeros días de tratamiento, por lo general desaparece con el tratamiento continuado.
[4] Los estudios en animales han mostrado que este medicamento es menos cardiotóxico que los antidepresivos tricíclicos, y los estudios clínicos sugieren que el medicamento posiblemente cause menos arritmias cardiacas en el hombre que en aquéllos. Los estudios clínicos en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente indican que trazodona puede ser arritmogénica en este tipo de pacientes.
[5] Se ha informado raramente efectos adversos sobre la función hepática, a veces graves. En caso de que tales efectos se produzcan, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con trazodona.
[6] Ver también la sección 4.4.

Fracturas óseas:
Estudios epidemiológicos, principalmente en pacientes de 50 años de edad o mayores, indican un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes tratados con ISRS y ATC. El mecanismo por el que se produce este riesgo es desconocido.

Notificación de sospechas de reaciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: .www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
Las reacciones más frecuentes de sobredosis incluyen somnolencia, mareos, náuseas y vómitos

En casos más graves, se han notificado coma, convulsiones, hiponatremia, hipotensión, taquicardia e insuficiencia respiratoria. Las características cardíacas pueden incluir bradicardia, prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Los síntomas pueden aparecer 24 horas o más después de una sobredosis.

La sobredosis de trazodona en combinación con otros antidepresivos puede causar síndrome serotoninérgico.

Tratamiento
No hay un antídoto específico para la trazodona. Debe utilizarse carbón activo en adultos que han ingerido más de 1 g de trazodona, o en niños que han ingerido más de 150 mg de trazodona, en 1 hora tras la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ingestión. Por otra parte, en los adultos debe llevarse a cabo un lavado gástrico antes de una hora tras la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

Observar por lo menos 6 horas después de la ingestión (ó 12 horas si se ha tomado una preparación de liberación prolongada). Monitorizar la presión arterial, el pulso y la Glasgow Coma Scale (Escala de Coma de Glasgow GCS). Monitorizar la saturación de oxígeno, si se reduce la GCS. En pacientes sintomáticos, la monitorización cardíaca es conveniente.

Las convulsiones aisladas no requieren tratamiento. Las convulsiones frecuentes o prolongadas hay que controlarlas con diazepam por vía intravenosa (0,1-0,3 mg/kg de peso corporal) o lorazepam (4 mg en adultos y 0,05 mg/kg en niños). Si estas medidas no controlan los ataques, puede ser útil una infusión intravenosa de fenitoína. Se administrará oxígeno para corregir las alteraciones ácidobase y metabólicas cuando sea necesario.

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte en caso de hipotensión y sedación excesiva. Si la hipotensión marcada continúa, debe considerarse el uso de inotrópicos, por ejemplo dopamina o dobutamina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos. Código ATC: N06AX05

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:
Trazodona es un antidepresivo sedante con un mecanismo de acción dual serotoninérgico.
En presinapsis es un inhibidor de la recaptación de serotonina y pos-sinapsis un antagonista de los receptores de 5-HT2a.

La actividad del componente sedante se basa presumiblemente en su relativa alta afinidad antagonista por el receptor central α1 y su relativa baja afinidad antagonista por los receptores H1.
A pesar del efecto antidepresivo y ansiolítico, trazodona tiene propiedades prosexuales (promueve la libido y la potencia eréctil). El mecanismo de acción, sin embargo, no se conoce todavía. El mecanismo tanto a nivel periférico como central, antiserotoninérgico y anti α1 y α2 adrenérgico, todavía está bajo discusión.

Trazodona no tiene afinidad significativa por los receptores βadrenérgicos, histaminérgicos H2, dopaminérgicos y colinérgicos.

Trazodona ha demostrado eficacia en varios modelos de comportamiento farmacológicos en animales, usados para comprobar los efectos antidepresivos.

El metabolito activo mCPP (m-clorofenil piperazina) es un agonista no específico de serotonina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción en adultos
A dosis única, la absorción es rápida y casi completa, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas.

Los alimentos pueden producir un aumento en la absorción (20%), una disminución en la concentración máxima y una prolongación en el tiempo para alcanzar la máxima concentración, en comparación con el estado de ayuno. Tmáx. 1h (en ayuno); 2h (con alimentos). Dosis repetidas no presentan signos de acumulación en plasma.

Distribución

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trazodona no parece acumularse selectivamente, aunque las concentraciones pueden ser más altas en hígado, en médula ósea y en el cerebro. Se une en un 89-95% a las proteínas plasmáticas, siendo dicha unión menor en pacientes sometidos a hemodiálisis (79,3%). El volumen de distribución, tras la administración intravenosa, mostró diferencias tanto por edad como por sexo: los valores fueron mayores en ancianos que en jóvenes y en mujeres que en hombres. Se detectó trazodona en el líquido cefalorraquídeo en pacientes psiquiátricos tras la administración del medicamento, mientras que no se encontró su principal metabolito mclorofenilpiperazina (mCPP).

Biotransformación
Trazodona se metaboliza ampliamente en el hígado utilizando la vía del citocromo P450, siendo CYP3A4 la principal isoforma implicada en la producción de su metabolito activo mCPP, presente en plasma en niveles muy bajos. Otros metabolitos son el derivado N-óxido, derivado diol, derivado hidroxi y compuestos conjugados, todos ellos inactivos. Por ello, resulta de interés tener presente posibles interacciones de trazodona con inductores y/o inhibidores de CYP3A4.

Excreción
La eliminación es bifásica con una semivida de 1 hora para la fase inicial y de 13 horas para la segunda fase. Menos del 1% de la dosis se excreta en forma inalterada por orina y heces.

Trazodona se excreta por la leche materna en cantidades muy pequeñas. No obstante, su uso durante la lactancia se debe limitar a casos seleccionados y sólo después de la evaluación médica de la relación riesgo-beneficio.

Pacientes con insuficiencia renal
Trazodona se elimina principalmente por vía renal en forma de sus metabolitos inactivos, por lo que es improbable que se produzca acumulación del fármaco inalterado y del metabolito activo en caso de disfunción renal. Es posible que se requieran ajuste de la dosis sólo en los casos graves (ver las secciones 4.2 y 4.4). La diálisis no acelera significativamente el aclaramiento de trazodona del organismo.

Pacientes de edad avanzada
Posiblemente, la reducción de la actividad hepática relacionada con la edad es la causa de que en este colectivo de pacientes exista un enlentecimiento en el metabolismo de trazodona. El aclaramiento y la excreción del medicamento son más lentos en pacientes de edad avanzada.

Este aspecto se debe tener en cuenta cuando se administra en asociación con otros medicamentos. También es aconsejable el uso de dosis más bajas en pacientes de edad avanzada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas, conejos, perros y monos mostraron signos de hepatotoxicidad leve asociada a la trazodona.

Los efectos cardiovasculares de la trazodona fueron estudiados en rata, cobaya, gato y perro. En todas las especies, la trazodona causó alteraciones de la presión sanguínea y en los registros del ECG.

Inyecciones de 2,5-5 mg y de 20-40 mg de trazodona dentro de los cuerpos cavernosos de conejos y perros, respectivamente, indujeron priapismo.

La administración intraperitoneal de una dosis única de 20 mg/kg de trazodona en ratas hembras, causó un leve incremento de los niveles de prolactina. El efecto desapareció cuando la trazodona fue administrada de forma crónica en la dieta.

La trazodona no fue mutagénica en los ensayos de mutagenicidad realizados, y los ensayos de carcinogénesis no revelaron ninguna evidencia de potencial carcinogénico. Trazodona tampoco mostró teratogenicidad en ratas a dosis de hasta 250 mg/kg/día y en conejos con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Sin

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

embargo, dosis de 300-450 mg/kg/día en rata y 150-450 mg/kg/día en conejo produjeron toxicidad materna y embrioletalidad. Un estudio realizado en rata excluyó efectos de abstinencia.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Hidrogenofosfato de calcio dihidrato
Crospovidona
Amarillo anaranjado S (E-110)
Povidona
Eudragit E 12,5%
Talco
Fumarato de estearilo y sodio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años-aluminio/ PVC-PVDC (60).
3 años-aluminio/PVDC-PE
.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30ºC-aluminio/ PVC-PVDC (60).
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación- aluminio/PVDC-PE

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases tipo blíster de aluminio/PVDC-PE o aluminio/ PVC-PVDC (60).
Envase con 30, 60 y 500 (envase clínico) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid, España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78585

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2014.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2026

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios