

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trazodona Stada 100 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de hidrocloreuro de trazodona.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Trazodona Stada 100 mg: son comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos, sin recubrimiento, de 9,52 mm de diámetro, grabados con “IT” y “II” a cada lado de la ranura por una cara y lisos por la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Trazodona Stada está indicada para episodios depresivos mayores.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### a) Adultos:

Inicialmente 150 mg/día en dosis divididas después de las comidas o en una dosis única al acostarse.

La dosis se aumentará cada 3 a 4 días en intervalos de 50 mg al día (preferiblemente al acostarse) hasta conseguir un efecto terapéutico óptimo. Esto se puede aumentar hasta una dosis de 300 mg al día, administrada en dosis divididas después de las comidas, o como una dosis única al acostarse. Al administrar dosis divididas, la porción mayor de una dosis dividida debe tomarse antes de acostarse.

En pacientes hospitalizados, la dosis puede llegar a incrementarse hasta 600 mg por día, administrado en dosis divididas.

Después de alcanzar una dosis efectiva, la respuesta clínica generalmente es evidente dentro de dos a cuatro semanas. En el caso de pacientes que no responden, la dosis puede aumentarse hasta el máximo recomendado. Si, después de esto, no hay respuesta después de dos a cuatro semanas, el tratamiento debe suspenderse.

Los pacientes se deben mantener con la dosis efectiva más baja y se deben reevaluar periódicamente para determinar la necesidad continua de tratamiento de mantenimiento. En general, es preferible continuar la terapia con un antidepresivo hasta que el paciente haya estado asintomático durante cuatro a seis meses.

Para evitar los síntomas de abstinencia, debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Al final del tratamiento, la dosis debe reducirse gradualmente.

#### b) Pacientes de edad avanzada:

Para pacientes de edad avanzada o frágiles, la dosis de inicio recomendada se reduce a 100 mg/día administrada en dosis divididas o como una sola dosis nocturna (ver sección 4.4). Esto puede incrementarse, bajo supervisión, de acuerdo con la eficacia y la tolerancia. En general, deben evitarse dosis únicas superiores a 100 mg en estos pacientes. Es poco probable que se exceda de una dosis de 300 mg/día.

#### *Población pediátrica:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trazodona no está recomendado en niños menores de 18 años, por tanto no se recomienda su uso en este grupo de edad.

#### *Insuficiencia hepática:*

Trazodona experimenta un metabolismo hepático extenso (ver sección 5.2) y ha sido asociada a hepatotoxicidad (ver secciones 4.4 y 4.8). Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia hepática, en particular en casos de insuficiencia hepática grave. Debe considerarse 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 sección 4.4 y 5.2).

#### Forma de administración

Vía oral.

Se puede obtener una disminución de los efectos adversos (aumento de la resorción y disminución de la concentración plasmática máxima) tomando trazodona después de una comida. Trazodona debe tomarse con un vaso de agua.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo(s) 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.

Se sabe que los pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento 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.

El tratamiento farmacológico debería ir acompañado de un seguimiento cercano de los pacientes y en particular en aquellos con alto riesgo, 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, solo se deben prescribir cantidades restringidas de trazodona en cada ocasión.

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 y vasculares, tales como insuficiencia cardiovascular, 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.
- Hipertiroidismo.
- Trastornos de la micción, tales como hipertrofia de próstata, aunque no se espera que se produzcan estos problemas dado que el efecto anticolinérgico de trazodona es poco importante.
- Glaucoma de ángulo cerrado agudo, aumento de la presión intraocular, aunque no se esperan cambios importantes debido al pequeño efecto anticolinérgico de trazodona.

**Pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia. Estas alteraciones electrolíticas aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con trazodona.**

### **Insuficiencia hepática**

Se han notificado trastornos hepáticos graves con posible desenlace fatal con el uso de trazodona (ver sección 4.8). Se debe indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente a un médico los signos como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia. Se deben realizar pruebas de inmediato, incluyendo evaluación clínica y evaluación biológica de la función hepática, y se debe considerar la retirada del tratamiento con trazodona. En caso de que se produzca ictericia en un paciente, se debe discontinuar el tratamiento con trazodona.

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 suspendida.

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

### **Síndrome serotoninérgico**

Se han descrito interacciones en relación al síndrome de serotonina (condición que potencialmente afecta la vida)/ síndrome neuroléptico maligno en casos de uso concomitante con otras sustancias de acción serotoninérgica como otros antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN, triptófano e inhibidores de MAO), triptanes y neurolépticos. Se han descrito síndromes neurolépticos malignos con desenlace fatal en casos de coadministración con neurolépticos, para los cuales este síndrome es una

conocida posible reacción adversa (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.

La administración concomitante de trazodona y **buprenorfina puede causar síndrome serotoninérgico (ver sección 4.5).**

Si es clínicamente necesario el tratamiento con otros agentes serotoninérgicos, se recomienda un seguimiento cuidadoso del paciente, principalmente durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad del sistema nervioso autónomo, anomalías neuromusculares, y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se deberá considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, dependiendo de la severidad de los síntomas.

### **Agranulocitosis**

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.

### **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes de edad avanzada pueden experimentar con mayor frecuencia hipotensión ortostática, somnolencia y otros efectos anticolinérgicos de la trazodona. Se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de efectos aditivos con el uso concomitante de medicación, como con otros psicotrópicos o antihipertensivos, o en presencia de factores de riesgo como comorbilidades, que puede exacerbar estas reacciones. Se recomienda que el paciente/cuidador esté informado de la posibilidad de estas reacciones y que se controlen de cerca dichos efectos después del inicio de la terapia, con anterioridad y a continuación del escalado de dosis.

Después de 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.

### **Prolongación del intervalo QT**

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 de Clase IA y III, antipsicóticos (por ejemplo, derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos medicamentos antimicrobianos (por ejemplo, sparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento contra la malaria, particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina). Trazodona debe ser utilizada con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares conocidas, incluidos los asociados con prolongación del intervalo QT.

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

### **Priapismo**

Como con otros medicamentos con actividad alfaadrenolítica, se ha asociado 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.

Los efectos adversos pueden ser más frecuentes cuando la trazodona se administra conjuntamente con preparados que contengan *Hypericum perforatum*.

### **Población pediátrica**

Trazodona no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

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 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.

### Advertencias sobre excipientes

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

## **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 una reducción de la dosis en estos casos.

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 de CYP3A4:*

Los estudios *in vitro* del metabolismo de los medicamentos indican que existe la posibilidad 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 aumentó los niveles plasmáticos de trazodona en más de dos veces, dando lugar a náuseas, síncope e hipotensión. Si trazodona se utiliza con un inhibidor potente del CYP3A4, debe considerarse una dosis más baja de trazodona. Sin embargo, debe evitarse cuando sea posible la coadministración de trazodona con inhibidores potentes del CYP3A4.

### *Carbamazepina:*

La coadministración resultó en una reducción de las concentraciones plasmáticas de trazodona. El uso concomitante de 400 mg de carbamazepina diarios produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de trazodona y de su metabolito activo m-clorofenilpiperazina del 76% y 60%, respectivamente. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para determinar si se requiere un aumento de dosis.

### *Antidepresivos tricíclicos:*

Debe evitarse la administración concomitante debido al riesgo de interacción. El síndrome serotoninérgico y los efectos secundarios cardiovasculares son posibles.

### *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 notificado 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:*

Se ha observado hipotensión ortostática grave en el caso de uso concomitante con fenotiazinas, como por ejemplo, clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina.

*Anestésicos/relajantes musculares:*

Trazodona puede aumentar los efectos de los relajantes musculares y de los anestésicos volátiles, 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:*

Los antidepresivos pueden acelerar el metabolismo de la levodopa.

*Buprenorfina/naloxona:*

Trazodona deberá ser usada con precaución cuando se administre junto con buprenorfina o naloxona, ya que el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, aumenta (ver sección 4.4).

*Otros:*

El uso concomitante de trazodona con medicamentos 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 medicamentos 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*.

*Warfarina:*

Se han notificado casos de cambio en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente trazodona y warfarina.

*Digoxina y fenitoína:*

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Trazodona solo deberá ser administrada durante el embarazo si el médico lo considera imprescindible.

Embarazo

Los datos relativos al uso de trazodona en mujeres embarazadas son limitados (menos de 200 embarazos a término). Los datos de embarazos expuestos indican que no hay efectos adversos de la trazodona en el

embarazo o en la salud del feto/recién nacido. No hay otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. La seguridad de trazodona en el embarazo humano no se ha establecido. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal a dosis terapéuticas (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de trazodona durante el embarazo. Cuando se usa trazodona hasta el parto, los recién nacidos deben controlarse para detectar la aparición de síntomas de abstinencia.

#### Lactancia

Datos sobre un número limitado de casos indican que la excreción de trazodona en la leche humana es baja, pero se desconoce los niveles del metabolito activo. Debido a la escasez de datos, la decisión de continuar/abandonar la lactancia o de continuar/abandonar el tratamiento con trazodona, debe realizarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con trazodona para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles en humanos. En ratas, los efectos de la trazodona en la fertilidad se han documentado a dosis altas (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Trazodona tiene una influencia menor o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes sobre los riesgos de conducir o manejar maquinaria hasta que estén seguros de que no se ven afectados por somnolencia, sedación, mareos, estados confusionales o visión borrosa.

### **4.8. Reacciones adversas**

Hay informes de casos de ideas suicidas y comportamientos suicidas durante la terapia con trazodona o al poco tiempo de abandonar el tratamiento (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son: mareos, somnolencia, fatiga, nerviosismo y sequedad de boca.

Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente. Algunos de los efectos adversos notificados ya son de por sí, síntomas comúnmente notificados en casos de depresión no tratada, por ejemplo: inhibición, boca seca, estreñimiento, temblor y mareos.

La frecuencia se define como: muy frecuentes ( $> 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raros ( $<1/10.000$ ), no conocidos (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por órganos y sistemas - MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raros: discrasias sanguíneas, incluyendo agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes: reacciones alérgicas
Trastornos endocrinos	No conocido: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: aumento de peso, anorexia y aumento del apetito Poco frecuentes: pérdida de peso No conocido: hiponatraemia <sup>1</sup>
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes: nerviosismo Frecuentes: afasia expresiva, estado confusional, desorientación, manía, agitación (muy ocasionalmente exacerbándose hasta el delirio), reacción agresiva, alucinaciones. No conocido: empeoramiento de delirios, inhibición, ansiedad, ideación suicida y comportamientos suicidas <sup>2</sup> , insomnio, pesadillas, síndrome de abstinencia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: mareos, somnolencia <sup>3</sup> Frecuentes: tinnitus, dolor de cabeza, temblor Poco frecuentes: síndrome serotoninérgico <sup>4</sup> , convulsiones Raros: mioclonías Muy raros: síndrome neuroléptico maligno No conocido: vértigo, inquietud, disminución del estado de alerta, alteración de la memoria, parestesia, distonía.
Trastornos oculares	Frecuentes: trastornos de la visión y la acomodación, en ocasiones glaucoma, prurito ocular, visión borrosa
Trastornos cardíacos	Frecuentes: palpitación <sup>5</sup> , bradicardia, taquicardia No conocido: arritmias cardíacas <sup>5</sup> (que incluyen Torsades de Pointes, dobletes ventriculares prematuros, taquicardia ventricular), anomalías en el ECG (prolongación del intervalo QT)
Trastornos vasculares	Frecuentes: hipotensión ortostática, hipertensión, síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: congestión nasal/sinusal Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: boca seca Frecuentes: cambios de sabor, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea, dispepsia, dolor de estómago, gastroenteritis. No conocido: perforación intestinal, íleo paralítico, espasmo gastrointestinal y hernia de hiato, aumento de la salivación
Trastornos hepatobiliares	Raros: anomalías de la función hepática (incluida ictericia y daño hepatocelular) <sup>6</sup> , trastornos hepáticos graves como hepatitis/hepatitis fulminante, insuficiencia hepática con posible desenlace fatal. No conocido: colestasis intrahepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: erupción cutánea, prurito No conocido: hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: astenia, dolor torácico, dolor en las extremidades, dolor de espalda No conocido: mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocido: dificultad para iniciar la micción, trastornos



	miccionales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes: disminución de la libido Muy raros: priapismo <sup>2</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: sudoración, sofocos, edema, síntomas tipo gripal No conocido: debilidad, fatiga y fiebre
Exploraciones complementarias	No conocido: enzimas hepáticas elevados

<sup>1</sup> Debe ser controlado el estado de los fluidos y electrolitos en pacientes sintomáticos.

<sup>2</sup> Ver también sección 4.4.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Especialmente asociados con la administración concomitante de otros medicamentos psicotrópicos.

<sup>5</sup> Los estudios clínicos en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente indican que trazodona puede ser arritmogénica en este tipo de pacientes. Las arritmias identificadas incluyen contracción ventricular prematura aislada, dobletes ventriculares, episodios cortos de taquicardia ventricular (3-4 latidos).

<sup>6</sup> Se han notificado 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas de la toxicidad

Las reacciones más frecuentes de sobredosis incluyen somnolencia, mareos, náuseas y vómitos. En casos más graves, se han notificado coma, taquicardia, hipotensión, hiponatremia, convulsiones e insuficiencia respiratoria. Los síntomas cardíacos pueden incluir bradicardia, prolongación del intervalo QT y Torsades 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 el plazo de 1 hora tras la ingestión. Alternativamente, en los adultos se puede considerar la realización de un lavado gástrico antes de transcurrida una hora tras la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

Los pacientes deben permanecer bajo observación por lo menos 6 horas después de la ingestión (o 12 horas si se ha tomado una preparación de liberación prolongada). Se debe monitorizar la presión arterial, el pulso y la Glasgow Coma Scale (Escala de Coma de Glasgow -GCS). Si se reduce la GCS se debe monitorizar la saturación de oxígeno. En pacientes sintomáticos, la monitorización cardíaca es conveniente.

Las convulsiones aisladas y breves no requieren tratamiento. Las convulsiones frecuentes o prolongadas deben ser controladas 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 debe administrar oxígeno; las alteraciones ácido-base y metabólicas se deberán corregir cuando sea necesario.

En el caso de hipotensión y sedación excesiva, el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Si persiste la hipotensión grave, debe considerarse el uso de inotrópicos, por ejemplo dopamina o dobutamina.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos; código ATC: N06AX05

Trazodona es un antidepresivo sedante con efecto ansiolítico. Trazodona es un derivado de triazolopiridina químicamente no relacionado con agentes tricíclicos, tetracíclicos y otros antidepresivos conocidos. Tiene un efecto insignificante en los mecanismos de recaptación de noradrenalina. Si bien el modo de acción de trazodona no se conoce con precisión, su actividad antidepresiva puede estar relacionada con la potenciación noradrenérgica por mecanismos distintos al del bloqueo de la recaptación. Un efecto antiserotoninérgico central puede explicar las propiedades del medicamento sobre la reducción de la ansiedad.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Tras la administración oral, el hidrocloreuro de trazodona se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, con un  $T_{max}$  de 0,5 a 2 horas, y es biodisponible en un 65% aproximadamente. Cuando se toma trazodona con alimentos, puede haber un ligero aumento (hasta 20%) en la cantidad total de fármaco absorbido (AUC), mientras que la velocidad de absorción se retrasa ( $C_{max}$  es más baja y  $T_{max}$  es posterior). La administración después de los alimentos minimiza el riesgo de efectos adversos. Los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan después de aproximadamente cuatro días de la administración del medicamento.

#### Distribución

Trazodona no parece acumularse selectivamente, aunque las concentraciones pueden ser más altas en el hígado, la médula ósea y el cerebro. Su unión a proteínas plasmáticas es del 85% - 95%, con un volumen de distribución (Vd) de  $0,84 \pm 0,16$  L/Kg tras la administración oral de una dosis única de 100 mg.

#### Biotransformación

Después de la absorción, la trazodona experimenta un amplio metabolismo hepático por oxidación e hidroxilación para producir un rango de metabolitos. Alrededor del 10% se convierte en m-clorofenilpiperazina, que es un metabolito activo. Otros metabolitos son el derivado de N-óxido, el derivado de diol, el derivado hidroxilo y los compuestos conjugados, todos ellos inactivos. Los estudios del microsoma hepático humano *in vitro* han demostrado que el citocromo P450 3A4 es responsable del metabolismo a m-clorofenilpiperazina, y el citocromo P450 2D6 también está implicado en el metabolismo.

#### Eliminación

La trazodona se excreta principalmente por vía renal (70%), principalmente en forma de metabolitos (solo 0,15% se excreta inalterada). La excreción fecal representa alrededor del 20%. La trazodona también se excreta en la leche materna. La eliminación es bifásica, con una vida media de alrededor de 1 hora para la fase inicial, y alrededor de 8 horas para la segunda fase, dando una vida media de eliminación terminal de 5 - 13 horas.

### **Insuficiencia renal**

La trazodona se elimina principalmente a través de la excreción renal en forma de sus metabolitos inactivos, y la acumulación del fármaco original y del metabolito activo es poco probable que ocurra en la disfunción renal. Los ajustes de dosis solo pueden ser necesarios en casos graves (ver secciones 4.2 y 4.4). La diálisis no acelera significativamente el aclaramiento de la trazodona del organismo.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y potencial carcinogénico.

No se observaron efectos sobre la fertilidad de las ratas hasta dosis diarias de 300 mg/kg. En estudios de desarrollo embrionario fetal, se observó aumento de la embriofetalidad y retraso del crecimiento fetal (disminución de la osificación) en ratas y conejos a dosis tóxicas para la madre de 150 mg/kg/día o más. En un estudio de desarrollo peri/postnatal en ratas, el peso al nacer de la descendencia se redujo a una dosis de 300 mg/kg/día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)  
Almidón pregelatinizado  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos están disponibles en blísteres de OPA-Aluminio-PVC/Aluminio, PVC-PVdC/Aluminio y PVC/Aluminio.

Tamaños de envase:

20, 30, 50, 56, 60 o 100 comprimidos en blíster. También disponible en blíster precortado unidosis de 56 x 1.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio STADA, S.L.  
Frederic Mompou, 5  
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)  
España

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

83.033

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

Fecha de la primera autorización: septiembre 2018

Renovación de la autorización: agosto 2022.

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).