



## I) IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

**Nome do medicamento:** DONAREN® RETARD  
**Denominação genérica:** cloridrato de trazodona  
**FORMA FARMACÊUTICA, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÃO**

### USO ORAL

Comprimido de liberação prolongada de 150 mg - caixas contendo 20 comprimidos.

### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido de liberação prolongada contém: 150 mg**  
Cloridrato de trazodona ..... 150 mg  
Excipientes\* q.s.p. .... 1 comprimido  
\* Excipientes: Sacarose, povidona, cera de carnaúba, estearato de magnésio.

## II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### AÇÃO DO MEDICAMENTO

DONAREN® RETARD, um antidepressivo cujo princípio ativo é o cloridrato de trazodona, é usado no tratamento de depressão com ou sem episódios de ansiedade, neuropatia diabética e outros tipos de dores crônicas e tratamento da depressão Maior.

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

Depois de uma dose oral única de 150 mg de trazodona de liberação controlada, a concentração máxima de cerca de 1,2 µg/ml é alcançada com um tempo máximo de 4 horas depois da administração. A meia-vida é de cerca de 12 horas.

### INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

DONAREN® 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.

### RISCOS DO MEDICAMENTO

#### Contra-indicações

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

No infarto do miocárdio (período de recuperação).

DONAREN® RETARD contém sacarose. O tratamento com o produto é, portanto, contra-indicado em pacientes com intolerância hereditária a frutose, má-absorção da glicose e galactose, em pacientes diabéticos e deficiência da sucrase-isomaltase.

#### Precauções e advertências

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 o uso durante a fase inicial de recuperação do infarto do miocárdio.

#### Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados sobre os efeitos em mulheres grávidas. A trazodona não deve ser usada durante os três primeiros meses da gravidez, e nos meses restantes apenas se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.

#### Amamentação

A trazodona e/ou seus metabólitos foram encontrados no leite de ratos lactantes, sugerindo que o medicamento pode ser excretado no leite humano. Não se recomenda administrar o cloridrato de trazodona para lactantes.

**DONAREN® RETARD não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

#### Pediatria

A segurança e eficácia em crianças abaixo de 18 anos ainda não está bem determinada.

#### Geriatria

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

#### Interferência em exames laboratoriais

Ocasionalmente foram observadas contagens baixas de células brancas e neutrófilos 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.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### Interações medicamentosas

Deve-se evitar o uso de DONAREN® RETARD concomitantemente 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 digitalica precipitada pela trazodona em um paciente geriátrico, 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 da 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.

#### MODO DE USAR

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

O produto é de uso oral.

A posologia recomendada para adultos é de 75-150 mg ao dia, a ser administrado em uma dose única à noite, antes de dormir.

A dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia, dividida em duas administrações.

Em pacientes hospitalizados a dose pode ser adicional aumentada para 600 mg ao dia, em doses divididas.

**Pacientes idosos:** Começar com uma dose única de 100 mg ao dia, a ser administrada à noite. 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.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

#### REAÇÕES ADVERSAS

- Reações mais frequentes: sonolência, boca seca, gosto desagradável, náusea, vômito e cefaléia. Assim como outras drogas psicoativas, a Trazodona causa sedação, mas seu efeito sobre o sono difere de todas as demais drogas da classe, pois não deprime o sono REM como a fenotiazida que deprime o comportamento de auto-estimulação pela

ação da anfetamina e produz um bloqueio alfa-adrenérgico, mas ao contrário das demais drogas a Trazodona apresenta mínimos efeitos anticolinérgicos e não antagoniza a dopamina central.

- Reações ocasionais ou raras: priapismo, efeitos no SNC, batimento cardíaco irregular, hipotensão, excitação anormal, visão turva, constipação, diarreia, dor muscular, debilidade ou fraqueza anormal.

Houve ocorrências ocasionais de bradicardia sinusal em estudos a longo prazo.

Outros relatos mais raros, incluem: acatisia, reação alérgica, anemia, dores no peito, fluxo alterado de urina, alteração da menstruação, flatulência, hematuria, hiper-salivação, hipomania, dificuldade da fala, impotência, aumento do apetite, aumento de libido, contrações musculares, entorpecimentos e ejaculação retrógrada.

O tratamento com a Trazodona foi associado à ereção do pênis e priapismo. Para avaliar esta reação adversa, um estudo duplo-cego em 6 pacientes saudáveis, comparou a ação da Trazodona com a trimipramina (tricíclico). Durante o tratamento com Trazodona houve um aumento estatisticamente significativo da ereção noturna que passou de 177±21 minutos com trimipramina para 285±115 minutos com Trazodona (p<0.05). A análise do sono REM, quando ocorre a ereção, em relação à detumescência foi significativamente prolongada em 2,4 vezes com Trazodona.

A Trazodona foi associada à melhora da ereção em homens impotentes e ao prolongamento da ereção em homens normais.

O aumento da libido na mulher e priapismo no homem com Trazodona foi relatado em um estudo aberto em 3 pacientes onde o autor realça que a Trazodona pode causar priapismo intratável no homem, mas pode ter alguma utilidade terapêutica nas mulheres com distúrbios sexuais.

**ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.**

#### CONDUTA EM CASOS DE 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 conseqüências 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 para 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.

#### CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

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

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

## III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAUDE

### 1. Características farmacológicas

DONAREN® RETARD é um antidepressivo cujo princípio ativo é a 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 monoaminaoxidase 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 idéias 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 de 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 (Haria 1994).

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 (Greenblatt 1987).

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 (Narasimhachari 1988).

A trazodona é amplamente metabolizada no fígado por hidroxilação, alquilação e N-oxidação. O metabólito mCPP é formado pela N-alquilação do nitrogênio piperazinil (Melzacka 1979).

O metabolismo da trazodona para se transformar em seu metabólito, mCPP, foi estudado in vitro usando preparações microssomais do fígado humano e enzimas do citocromo P450 humano expressa cDMA (Rotzinger 1998).

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 afirmada. 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 a 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 (Otani 1996).

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 mostrou uma meia-vida de eliminação terminal em voluntários saudáveis

variando de 9,1 a 10,79 horas (Marzo 2000).

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 (Jauch 1976).

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 dihidrodol- 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 50 mg de trazodona (Verbeek 1986).

A proporção leite/plasma de trazodona baseado na área sob a curva de plasma e leite foi pequena:  $0,142 \pm 0,045$  (média  $\pm$  desvio padrão). Supondo que os bebês beberiam 500ml/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 (Bayer 1983).

A concentração plasmática máxima da trazodona foi similar em ambos os grupos, embora os valores alcançados 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 observado (Haria 1994).

A diferença nas características farmacocinéticas da trazodona em jovens e idosos pode ser relatada em uma redução idade relatacionada na 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, juntos 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.

#### **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. Avaliação da eficácia, tolerabilidade e complacência foram feitos no início do estudo e depois de 1,2,4 e 6 semanas de medicação do estudo.

Setenta e sete pacientes retiraram-se do estudo dos quais 44 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. Como 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 foram comprovadas 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 a 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.

#### **3. Indicações**

DONAREN® 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.

#### **4. Contra-indicações**

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

No infarto do miocárdio (período de recuperação).

DONAREN® RETARD contém sacarose. O tratamento com o produto é portanto, contra-indicado em pacientes com intolerância hereditária a frutose, má-absorção da glicose e galactose, em pacientes diabéticos e deficiência da sucrase-isomaltase.

#### **5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**

O produto DONAREN® RETARD é de uso oral. Os comprimidos de liberação prolongada devem ser mantidos em sua embalagem original, na temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), ao abrigo da umidade e protegidos da luz.

#### **6. Posologia**

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

O produto é de uso oral.

A posologia recomendada para adultos é de 75-150 mg ao dia, a ser administrado em uma dose única à noite, antes de dormir.

A dose pode ser aumentada para 300 mg ao dia, dividida em duas administrações.

Em pacientes hospitalizados a dose pode ser adicional aumentada para 600 mg ao dia, em doses divididas.

**Pacientes idosos:** Começar com uma dose única de 100 mg ao dia, a ser administrada à noite. A dose pode ser aumentada, como prescrito pelo médico, dependendo da resposta clínica. Não são ultrapassadas doses maiores que 300 mg ao dia.

Os comprimidos vinculados 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.

#### **7. Advertências**

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 o uso durante a

fase inicial de recuperação do infarto do miocárdio.

#### **Gravidez**

Não há estudos adequados e bem controlados sobre os efeitos em mulheres grávidas. A trazodona não deve ser usada durante os três primeiros meses da gravidez, e nos meses restantes apenas se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.

#### **Amamentação**

A trazodona e/ou seus metabólitos foram encontrados no leite de ratos lactantes, sugerindo que o medicamento pode ser excretado no leite humano. Não se recomenda administrar o cloridrato de trazodona para lactantes.

**DONAREN® RETARD não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

#### **Pediatria**

A segurança e eficácia em crianças abaixo de 18 anos ainda não está bem determinada.

#### **Geriatria**

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

#### **Interferência em exames laboratoriais**

Ocasionalmente foram observadas contagens baixas de células brancas e neutrófilos no sangue em 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.

#### **8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

##### **Pediatria**

A segurança e eficácia em crianças abaixo de 18 anos ainda não está bem determinada.

##### **Geriatria**

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

#### **9. Interações medicamentosas**

Deve-se evitar o uso de DONAREN® RETARD concomitantemente 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 digitalica precipitada pela trazodona em um paciente geriátrico, 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 da 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 com exames laboratoriais**

Ocasionalmente foram observadas contagens baixas de células brancas e neutrófilos no sangue em 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.

#### **10. Reações Adversas**

- Reações mais frequentes: sonolência, boca seca, gosto desagradável, náusea, vômito e cefaléia. Assim como outras drogas psicoativas, a Trazodona causa sedação, mas seu efeito sobre o sono difere de todas as demais drogas da classe, pois não deprime o sono REM como a fenotiazida que deprime o comportamento de auto-estimulação pela ação da anfetamina e produz um bloqueio alfa-adrenérgico, mas ao contrário das demais drogas a Trazodona apresenta mínimos efeitos anticolinérgicos e não antagoniza a dopamina central.

- Reações ocasionais ou raras: priapismo, efeitos no SNC, batimento cardíaco irregular, hipotensão, excitação anormal, visão turva, constipação, diarreia, dor muscular, debilidade ou fraqueza anormal.

Houve ocorrências ocasionais de bradicardia sinusal em estudos a longo prazo.

Outros relatos mais raros, incluem: acatísia, reação alérgica, anemia, dores no peito, fluxo alterado de urina, alteração da menstruação, flatulência, hematúria, hiper-salivação, hipomania, dificuldade da fala, impotência, aumento do apetite, aumento de libido, contrações musculares, entorpecimentos e ejaculação retrógrada.

O tratamento com a Trazodona foi associado à ereção do pênis e priapismo. Para avaliar esta reação adversa, um estudo duplo-cego em 6 pacientes saudáveis, comparou a ação da Trazodona com a trimipramina (tríciclico). Durante o tratamento com Trazodona houve um aumento estatisticamente significativo da ereção noturna que passou de 177±21 minutos com trimipramina para 285±115 minutos com Trazodona ( $p < 0,05$ ). A análise do sono REM, quando ocorre a ereção, em relação à detumescência foi significativamente prolongada em 2,4 vezes com Trazodona.

A Trazodona foi associada à melhora da ereção em homens impotentes e ao prolongamento da ereção em homens normais.

O aumento da libido na mulher e priapismo no homem com Trazodona foi relatado em um estudo aberto em 3 pacientes onde o autor realça que a Trazodona pode causar priapismo intratável no homem, mas pode ter alguma utilidade terapêutica nas mulheres com distúrbios sexuais.

**ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis não conhecidos. Se isto ocorrer, o médico responsável deve ser comunicado.**

#### **11. 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.

#### **12. Armazenagem**

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

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

MS - 1.0118.0601

Farmacêutico Responsável:

Dr. Eduardo Sérgio Medeiros Magliano

CRF SP nº 7179

Fabricado por:

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - ACRAF SpA

Via Vecchia Del Pinocchio, 22 - Ancona - Itália

22096

III- 08

Embalado e distribuído 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 CLIENTE

**0800 16 5678**

LIGAÇÃO GRATUITA

informed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

APSEN

