

DONAREN[®] RETARD

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos de Liberação Prolongada
150mg



DONAREN[®] RETARD

cloridrato de trazodona

APRESENTAÇÕES

Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Caixas com 5 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de trazodona (equivalente a 136,6 mg de trazodona base)..... 150 mg

Excipientes*qsp..... 1 comprimido

* Excipientes: sacarose, povidona, cera de carnaúba e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DONAREN[®] RETARD, cujo princípio ativo é o cloridrato de trazodona, é indicado no tratamento da depressão com ou sem episódios de ansiedade, da dor associada à neuropatia diabética e em dores crônicas associadas a outras condições clínicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Trezentos e quarenta e sete pacientes com depressão foram randomizados para receber um comprimido de trazodona de liberação prolongada (150 mg) à noite ou um comprimido de trazodona de liberação imediata (150 mg) à noite por um período de 6 semanas. As avaliações de eficácia, tolerabilidade e adesão ao tratamento foram feitas no início do estudo e depois de 1, 2, 4 e 6 semanas de tratamento. Setenta e sete pacientes retiraram-se do estudo, dos quais 44 eram do grupo da trazodona de liberação imediata e 33 eram do grupo da trazodona de liberação prolongada. Não foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos de tratamento nas medidas de eficácia (*Moon CA et al. Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice. Curr Med Res Opin 1990 12(3): 160-8).*

Um estudo aberto, multicêntrico, realizado em 80 centros de estudos na Áustria incluiu 549 pacientes com depressão que utilizaram a trazodona de liberação prolongada, durante um período de 6 semanas. Os resultados, com base no escore *Clinical Global Impression* (CGI), mostraram melhora importante em 78,3% dos pacientes, enquanto apenas 3,6% permaneceram inalterados ou pioraram. Também houve melhora significativa no escore de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), que passou de 21 para 14 após duas semanas e normalizou após 6 semanas (Saletu-Zyhlarz GM, et al. Confirmation of the neurophysiologically predicted therapeutic effects of trazodone on its target symptoms depression, anxiety and insomnia by postmarketing clinical studies with a controlled-release formulation in depressed outpatients *Neuropsychobiology* 2003 48(4): 194-208).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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 demonstraram inibição seletiva da recaptação da serotonina no cérebro e outras ações farmacológicas em receptores adrenérgicos.

Em animais, a trazodona inibe seletivamente a recaptação da serotonina pelos sinaptossomas do cérebro e potencializa as alterações do comportamento induzidas pelo precursor de serotonina, o 5-hidroxitriptofano. A trazodona não é um inibidor da enzima monoamino oxidase (MAO) e, ao contrário de drogas do tipo anfetaminas, não estimula o sistema nervoso central (SNC).

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. A eficácia da trazodona foi demonstrada tanto em pacientes hospitalizados quanto em pacientes tratados ambulatorialmente, e em pacientes deprimidos com ou sem ansiedade.

Farmacocinética

Depois da administração de uma dose única de 75 mg da trazodona de liberação prolongada, uma concentração plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 0,7 µg /mL é alcançada com um tempo

para a C_{max} (T_{max}) de 4 horas e uma área sob a curva (ASC) de aproximadamente 8 $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{h}$. Depois de uma dose oral única de 150 mg de trazodona de liberação prolongada, a C_{max} de aproximadamente 1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ é alcançada com um T_{max} de 4 horas. A meia-vida é de aproximadamente 12 horas e a ASC é de aproximadamente 18 $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{h}$.

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 às proteínas plasmáticas nas concentrações terapêuticas.

O volume de distribuição (Vd) após a administração intravenosa de 25 mg de trazodona variou de 0,9 l/kg a 1,5 l/kg, mostrando diferenças relacionadas à faixa etária e ao sexo: valores maiores foram observados nos idosos em relação aos jovens e em mulheres em relação aos homens.

A trazodona (20 ng/mL) foi detectada no líquido cefalorraquidiano de pacientes psiquiátricos depois da administração da droga, e o metabólito m-clorofenil-piperazina (mCPP) não foi detectado.

A trazodona é amplamente metabolizada no fígado por hidroxilação, alquilação e N-oxidação. O metabólito mCPP é formado pela N-alquilação do nitrogênio piperazinil. A transformação da trazodona em seu metabólito mCPP foi estudada *in vitro* usando preparações microssomais do fígado humano e enzimas do citocromo P450 humano.

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.

A cinética da formação de mCPP foi determinada e três experimentos *in vitro* foram realizados para identificar a enzima P450 envolvida. Apenas incubações com citocromo P4503A4 (CY3A4) resultaram na formação de mCPP, indicando que a trazodona é um substrato para CYP3A4 e que esta é a principal isoforma envolvida na produção de mCPP.

De acordo com estes achados, a possibilidade das interações droga-droga com a trazodona e outros substratos, indutores e/ou inibidores do CYP3A4, foi confirmada. Uma vez que os níveis de CYP3A4 variam de 5 a 20 vezes entre indivíduos e porque CYP3A4 é inibida e induzida por muitas drogas comumente usadas e por compostos ambientais, é importante estar consciente que a trazodona é um substrato do CYP3A4 e conseqüentemente, está sujeita a muitos fatores que podem alterar sua concentração plasmática.

A significância clínica deste potencial de interação foi notada com a carbamazepina, um indutor da CYP3A4 que diminui as concentrações plasmáticas de trazodona e de mCPP.

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

Excreção:

A meia-vida de eliminação terminal da trazodona em voluntários sadios variou de 9,1 a 10,79 horas.

A eliminação da trazodona é bifásica, consistindo de uma fase inicial (meia-vida de 1 hora), seguida de uma fase mais lenta (meia-vida de 13 horas). A excreção é predominantemente renal (70 – 75% dentro de 72 horas). Menos que 1% da dose é excretada inalterada na urina e fezes. A excreção no leite materno foi estudada em seis mulheres lactantes seguido da administração oral de um comprimido único de 50 mg de trazodona.

A proporção leite/plasma de trazodona baseado na ASC no plasma e no leite foi pequena: $0,142 \pm 0,045$ (média \pm desvio padrão). Supondo que os bebês beberiam 500 mL/12 h, eles seriam expostos a menos que 0,005 mg/kg, em comparação a 0,77 mg/kg nas mães. Concluiu-se 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 relação risco benefício.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos:

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

A C_{max} da trazodona foi similar em ambos os grupos, e os valores alcançaram de 900 a 2.300 ng/mL, com uma média de 1.600 ng/mL. A maioria dos indivíduos alcançou a C_{max} entre 20 e 120 minutos. A meia-vida de eliminação terminal da trazodona foi significativamente prolongada (6,4 *versus* 11,6 horas, $p < 0.05$) e a ASC da concentração-tempo plasmático foi significativamente maior (10,1 *versus* 18,0, $p < 0.01$) nos idosos. Aparentemente o *clearance* oral foi significativamente diminuído (10,8 *versus* 6,3, $p < 0.01$) nos idosos.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

DONAREN® RETARD é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à trazodona ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Está contraindicado o uso de DONAREN® RETARD concomitantemente ou dentro de 14 dias da descontinuação do tratamento com medicamentos inibidores da enzima MAO.

DONAREN® RETARD não é recomendado para pacientes em fase de recuperação de um infarto do miocárdio.

Os antidepressivos podem diminuir a capacidade mental e/ou física exigidas para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas, tais como dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Foram relatados casos de detumescência do priapismo com estimulantes alfa-adrenérgicos, tais como epinefrina e metaraminol. Em um caso de priapismo (de 12 a 24 horas de duração) em paciente tratado com trazodona no qual foi aplicado injeção intracavernosa de epinefrina, houve detumescência imediata com retorno de atividade erétil normal. Esse procedimento deve ser realizado sob a supervisão de um urologista ou um médico familiarizado com o tratamento e não deve ser iniciado sem consulta urológica, se o priapismo persistir por mais de 24 horas.

Precauções Gerais:

- Administrar DONAREN® RETARD pode ser tomado em jejum ou após as refeições.
- Embora 75% dos pacientes apresentem melhora em 2 semanas, às vezes é necessário um período superior a 30 dias para produzir efeitos terapêuticos significativos.
- Suspender a medicação gradualmente.
- Evitar bebidas alcoólicas ou outros depressores do SNC.
- Orientar que o paciente tenha cuidado ao levantar-se ou sentar-se abruptamente, pode ocorrer vertigem.
- Orientar que o paciente evite atividades nas quais a falta de atenção aumente o risco de acidentes.
- O risco/benefício deve ser considerado em situações clínicas como doenças cardíacas, alcoolismo, comprometimento hepático ou renal e gravidez.

A possibilidade de suicídio em pacientes seriamente deprimidos é inerente à depressão e pode persistir até que ocorra melhora significativa do quadro depressivo. Como uma melhora do quadro depressivo por levar algumas semanas, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, especialmente aqueles com história de tentativa de suicídio ou com ideação suicida. Portanto, deve-se prescrever o menor número possível de comprimidos a esses pacientes, adequando o tratamento às necessidades do paciente.

A trazodona pode piorar o quadro psiquiátrico em pacientes com esquizofrenia ou outras desordens psiquiátricas, pensamentos paranoicos podem ser intensificados ou precipitar uma mudança para mania ou hipomania em pacientes com transtorno bipolar. Em todos os casos, a trazodona deve ser descontinuada.

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

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

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

Deve-se ter cautela ao administrar cloridrato de trazodona a pacientes com epilepsia, hipertireoidismo, desordens miccionais (como hipertrofia prostática), glaucoma de ângulo fechado e aumento da pressão intraocular. No caso de aparecimento de icterícia, a trazodona deve ser suspensa.

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

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

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

Após um período prolongado de tratamento, a suspensão da trazodona deve ser precedida por uma redução da dose, para minimizar a ocorrência de sintomas de retirada, tais como náusea, cefaleia e mal-estar.

Não há evidências de que a trazodona cause dependência.

Deve-se ter precaução ao administrar agentes serotoninérgicos, tais como trazodona, concomitantemente com agentes anticoagulantes e/ ou antiplaquetários, a pacientes com tendência hemorrágica conhecida.

Insuficiência renal e hepática

A trazodona sofre extensa metabolização hepática e pode associar-se a hepatotoxicidade, portanto, ela deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática, especialmente insuficiência hepática grave. Monitorização periódica da função hepática deve ser considerada. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal, mas a trazodona deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal grave.

Carcinogênese, Mutagênese, Diminuição Da Fertilidade

Não houve evidências de ocorrência de carcinogênese relacionada com o medicamento em ratos que receberam o cloridrato de trazodona em doses diárias orais de até 300 mg/kg durante 18 meses.

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. Quando a trazodona for usada até o parto, os recém-nascidos devem ser monitorados para a ocorrência de sintomas de retirada.

ATENÇÃO DIABÉTICOS: DONAREN® RETARD contém açúcar.

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

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

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

Amamentação

A trazodona é excretada no leite humano e concentrações máximas são alcançadas ~2 horas após sua administração. Não se recomenda administrar o cloridrato de trazodona para lactantes.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em crianças abaixo de 18 anos ainda não estão bem determinadas. Comportamento suicida e hostilidade foram observados em estudos clínicos com crianças e adolescentes tratados com medicamentos antidepressivos. Além disso, dados de segurança de longo prazo relativos ao crescimento e desenvolvimento comportamental e cognitivos não estão disponíveis.

Geriatría

Os pacientes idosos são mais sensíveis aos efeitos dos antidepressivos, podendo experimentar principalmente mais hipotensão ortostática e sonolência. Deve-se ter cautela com os potenciais efeitos aditivos com outros medicamentos concomitantes, tais como anti-hipertensivos e outros medicamentos psicotr3picos. O uso em pacientes idosos, acima de 65 anos de idade, exige uma reduç3o da dose, conforme especificado em Posologia e Modo de Usar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento

Deve-se evitar a administraç3o do medicamento concomitante à terapia por eletrochoque pela ausênciade estudos clínicos nessa área.

Foram raramente relatadas alteraç3es nas funç3es anticoagulantes (com alteraç3o dos exames laboratoriais ou sintomas clínicos) com aumento do risco de sangramento em pacientes que receberam anticoagulante e/ou antiplaquetário associado à 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 (antipsic3ticos, hipn3ticos, sedativos, relaxantes musculares, anestésicos e anti-histamínicos) pode causar depress3o excessiva do SNC.

O uso concomitante de anti-hipertensivos e de fenotiazinas pode causar hipotens3o grave.

Há relatos da ocorrênciade aumento nas concentraç3es de digoxina e fenitoína no sangue de pacientes que recebem trazodona juntamente com um desses medicamentos. Foi descrito um caso de possível intoxicaç3o digitálica precipitada pela trazodona em um paciente geriátrico, sugere-se especial cuidado nestes casos.

Os inibidores da MAO podem aumentar os eventos adversos dos antidepressivos inibidores de recaptaç3o da serotonina. Se os inibidores de MAO forem suspensos um pouco antes ou forem administrados concomitantemente à trazodona, a terapia deve ser iniciada com cautela aumentando-se gradualmente a dosagem até que se obtenha a reaç3o esperada.

Existe a possibilidade de interaç3es droga-droga entre a trazodona e substratos indutores ou inibidores (eritromicina, cetoconazol, ritonavir, indinavir e nefazodona) da CYP3A4; por exemplo, a carbamazepina, um indutor da CYP3A4, diminui as concentraç3es plasmáticas de trazodona e de seu

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

O uso concomitante de trazodona e drogas que prolongam o intervalo Q-T pode aumentar o risco de arritmias ventriculares, incluindo torsades de pointes.

Raros casos de aumento das concentrações plasmáticas de trazodona foram relatados com a administração concomitante de fluoxetina, um inibidor da CYP2D6.

Antidepressivos podem acelerar o metabolismo da levodopa.

O uso do medicamento buprenorfina / opioides (medicamentos para tratar dependência de opioides / dor intensa) pode aumentar os possíveis efeitos colaterais do medicamento DONAREN® RETARD.

Interações medicamentos-substâncias químicas

Os pacientes devem abster-se de bebidas alcoólicas durante o tratamento. A trazodona pode intensificar o efeito do álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC.

Interações medicamento-exame laboratorial

Ocasionalmente foram observadas contagens baixas de leucócitos 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 pacientes cuja contagem absoluta de leucócitos ou neutrófilos no sangue caia abaixo dos níveis normais. Contagens de leucócitos totais são recomendadas para pacientes que apresentem febre e dor de garganta (ou outros sinais de infecção) durante a terapia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Adultos: a posologia recomendada é de 75 - 150 mg ao dia, conforme orientação médica, por via oral, em uma dose única à noite, antes de dormir.

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

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

Pacientes idosos: Sugere-se uma dose única de 100 mg ao dia, ou seja, repartir 1 comprimido em 3 partes iguais e tomar 2 partes, por via oral. A dose pode ser aumentada, conforme prescrição médica, dependendo da resposta clínica. Doses superiores a 300 mg ao dia não são recomendadas.

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

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 dos pacientes que respondem bem a 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, em geral recomenda-se que o tratamento com drogas antidepressivas tenha a duração de vários meses.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

Abaixo estão listadas as possíveis reações adversas por sistema orgânico que podem aparecer com o uso do DONAREN® RETARD:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: Discrasias sanguíneas (incluindo agranulocitose, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia e anemia).

Distúrbios do sistema imunológico: Reações alérgicas.

Distúrbios endócrinos: Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição: Hiponatremia, perda de peso, anorexia e aumento de apetite.

Perturbações psiquiátricas: Pensamento e/ou comportamento suicida, estado confusional, insônia, desorientação, mania, ansiedade, nervosismo, agitação (muito ocasionalmente exacerbação que leva ao delírio), ilusão, reações agressivas, alucinação, pesadelos, diminuição da libido, síndrome de retirada medicamento.

Distúrbios do sistema nervoso: Síndrome serotoninérgica, convulsão, síndrome neuroléptica maligna, tontura, vertigem, dor de cabeça, sonolência, cansaço, diminuição da atenção, tremor, visão borrada, distúrbios de memória, mioclonia, afasia de expressão, parestesia, distonia e alteração do paladar.

Distúrbios do sistema cardíaco: Arritmias cardíacas (incluindo Torsades de Pointes, palpitações, extrassístoles ventriculares, dísticos ventriculares, taquicardia ventricular), bradicardia, taquicardia, alterações no ECG (prolongamento do segmento QT).

Distúrbios do sistema vascular: Hipotensão ortostática, hipertensão, síncope.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: Dispneia, congestão nasal.

Distúrbios gastrointestinais: Náusea, vômito, boca seca, constipação, diarreia, dispepsia, dor de estômago, gastroenterite, aumento da salivação, íleo paralítico.

Distúrbios hepatobiliares: Alterações da função hepática (icterícia, lesão hepatocelular), colestase intra-hepática.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: Rash cutâneo, urticária, hiperidrose.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: Dor nos membros, dorsalgia, mialgia, artralgia.

Distúrbios renais e urinários: Alteração da micção, incontinência urinária e retenção urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas: Priapismo.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: Fraqueza, edema, sintomas tipo-gripe, fadiga, dor torácica, febre.

Investigações: Elevação das enzimas hepáticas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Sinais e Sintomas

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

As reações mais graves relatadas ocorridas apenas com superdosagem de trazodona foram priapismo, coma, taquicardia, hipotensão, hiponatremia, convulsões, parada respiratória e alterações no eletrocardiograma (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 a trazodona. O tratamento deve ser sintomático e de suporte no caso de hipotensão ou sedação excessiva, com monitorização da pressão arterial, do pulso e da saturação de oxigênio. Caso ocorra hipotensão grave, deve-se considerar o uso de drogas inotrópicas, por exemplo, dopamina ou dobutamina. Todo paciente com suspeita de ter ingerido uma superdosagem de trazodona deve sofrer lavagem gástrica. O uso de carvão ativado deve ser considerado em adultos que ingeriram mais que 1 g de trazodona ou em crianças que ingeriram mais de 150 mg de trazodona, dentro de 1 hora da apresentação. A diurese forçada pode ser útil para facilitar a eliminação da droga. Convulsões breves não necessitam tratamento, mas convulsões prolongadas ou frequentes devem ser controladas com diazepam intravenoso (0,1-0,3 mg/kg de peso) ou lorazepam intravenoso (4 mg em adultos e 0,05 mg/kg em crianças). Deve-se observar o paciente por pelo menos 12 horas após a ingestão.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.: N° 1.0118.0601

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP n° 39.282

Fabricado por:

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - ACRAF SpA

Via Vecchia Del Pinocchio, 22 – 60100

Ancona - Itália

Registrado, importado e comercializado por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, n° 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 - São Paulo - SP

CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada em 31/10/2023.

Donaren_Retard_com_lib_prol_VPS_v08





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
31/10/2023	-	Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentações	VP / VPS	- 150 mg x 5 comp. revestidos;
05/04/2023	0342457/23-3	Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções	VPS	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 30 comp. revestidos.
14/12/2022	5049813/22-1	Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar?	VP	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 30 comp. revestidos.
							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	

13/11/2020	3990632/20-9	Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 30 comp. revestidos.
03/09/2020	2982891/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 30 comp. revestidos.
							6. Interações Medicamentosas	VPS	
05/04/2019	0309481/19-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	09/12/2015	1074393/15-6	Alteração de Posologia	25/03/2019	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 30 comp. revestidos.
							6. Como devo usar este medicamento.		
							5. Advertência e Precauções. 8. Posologia e modo de usar.		
23/02/2017	0304707/17-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	-	Apresentações	VP / VPS	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 30 comp. revestidos.
18/11/2015	1005880/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	18/11/2015	1005880/15-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	18/11/2015	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 20 comp. revestidos.
							5. Advertências e Precauções		
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS	
							9. Reações adversas		



16/10/2014	0933537/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	16/10/2014	0933537/14-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC nº 60/12	16/10/2014	Todos os campos (linguagem / vocabulário mais acessível ao paciente)	VP	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 20 comp. revestidos.
							2. Como este medicamento funciona?	VP	
							7. O que devo saber quando eu me esquecer de usar este medicamento?	VP	
							8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. Reações adversas	VP / VPS	
05/02/2014	0087029/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2014	0087029/14-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2014	Identificação do medicamento	VP / VPS	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 20 comp. revestidos.
							5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	
							7. Cuidados com o armazenamento do medicamento	VPS	
							Dizeres legais	VP / VPS	
15/04/2013	0285453138	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0285453138	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	-	VP / VPS	- 150 mg x 10 comp. revestidos; - 150 mg x 20 comp. revestidos.

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

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

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

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