

Nº Ref.:MT2026950/23
GZR/JPC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 12819/23
Santiago, 30 de mayo de 2023

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Nancy Araneda Castillo, Responsable Técnico y D. Jorge Andrés Hubner, Representante Legal de Laboratorio Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT2026950, de fecha de 21 de abril de 2023, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 21 de abril de 2023, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que se señalan en anexo adjunto.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2023042110684749, emitido por Tesorería General de la República con fecha 21 de abril de 2023; y

TERCERO: que, se autoriza la pauta posológica incluida en similares farmacéuticos aprobados; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

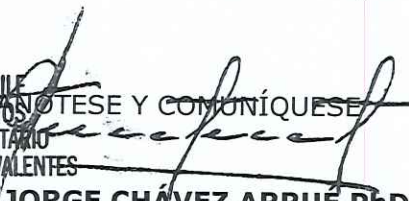
R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos que a continuación se señalan, concedidos a Laboratorio Chile S.A.

NOMBRE PRODUCTO	
F-2282/19	- TRITTICO CÁPSULAS 25 mg
F-4034/20	- TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.


INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
JEFATURA
DR. JORGE CHÁVEZ ARRÚE PhD
JEFE(S) SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

1.- COMPOSICIÓN Y PRESENTACIÓN

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Trazodona clorhidrato

100 mg

Excipientes: Según fórmula registrada.

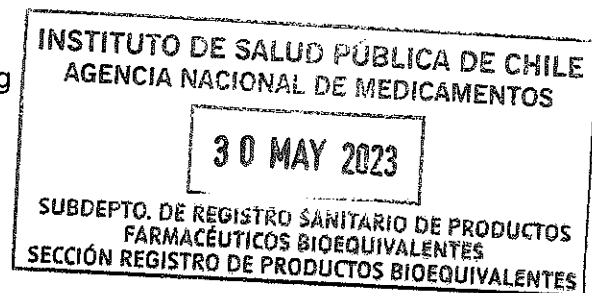
TRITTICO CÁPSULAS 25 mg

Cada cápsula:

Trazodona clorhidrato

25 mg

Excipientes: Según fórmula registrada.



2.- DATOS CLÍNICOS

2.1. Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores con o sin ansiedad manifiesta.

2.2. Posología y forma de administración

Vía de administración: oral.

Comenzar con una dosis baja y aumentarla gradualmente, según respuesta clínica y tolerabilidad. Por somnolencia puede requerir una dosis mayor por la noche o una reducción de la dosis. El clorhidrato de trazodona debe administrarse inmediatamente después de una comida o merienda pequeña. Alivio sintomático se puede observar durante la primera semana, con efectos antidepresivos efectivos generalmente evidentes dentro de las 2 semanas. El veinticinco por ciento de los pacientes que responden bien a trazodona necesitan más de 2 semanas (hasta 4 semanas) de administración del medicamento

Dosis Usual en Adultos

Se sugiere una dosis inicial de 50 a 150 mg/día dividido dos veces al día o administrada como una dosis única por la noche. La dosis puede aumentarse en 50 mg/día cada 3 o 4 días si es necesario y se tolera. La dosis máxima para pacientes ambulatorios no debe exceder los 400 mg/día en dosis divididas. Para pacientes hospitalizados (es decir, pacientes con depresión más grave) se pueden administrar hasta 600 mg/día en dosis divididas. Dosis superiores a 800 mg sólo deben utilizarse en casos muy graves.

Mantenimiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

Una vez obtenida una respuesta adecuada, la dosis debe reducirse gradualmente, con ajuste posterior basado en la respuesta terapéutica. La dosis durante terapia de mantenimiento prolongada debe ser la dosis efectiva más baja.

Aunque no se ha realizado una evaluación sistemática de eficacia de trazodona más allá de 6 semanas, generalmente se recomienda que el tratamiento con medicamentos antidepresivos dure varios meses.

2.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
Intoxicación por alcohol o intoxicación con hipnóticos.
Infarto agudo de miocardio.

2.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

Población pediátrica

Trittico no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. En estudios clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos, se han observado comportamientos suicidas (intento suicida y pensamientos suicidas) 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.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

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

Se recomienda que se adopte un control de la dosificación y una monitorización periódica de los pacientes con las siguientes enfermedades:

- epilepsia, se deben evitar especialmente aumentos o disminuciones bruscas de dosis,
- pacientes con insuficiencia hepática o renal, particularmente si es grave,
- pacientes con enfermedades cardíacas tales como insuficiencia cardíaca, 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. Trittico debe utilizarse con precaución en estos pacientes,
- pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia. Estas alteraciones electrolíticas aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben corregirse antes de comenzar el tratamiento con Trittico,
- hipertiroidismo,
- trastornos de la micción, tales como hipertrofia de próstata, aunque los problemas no deben ser anticipados dado que el efecto anticolinérgico de Trittico es poco importante,
- glaucoma agudo de ángulo cerrado, aumento de la presión intraocular, aunque los cambios más importantes no deben anticiparse debido al pequeño efecto anticolinérgico de Trittico

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

Trastornos psicóticos

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

Hierba de San Juan

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

Síndrome serotoninérgico/Síndrome neuroléptico maligno

Se han descrito interacciones en relación al síndrome serotoninérgico/síndrome neuroléptico maligno en caso de uso concomitante de otras sustancias serotoninérgicas como otros antidepresivos (p.ej., antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN e inhibidores de la MAO) triptanes y neurolépticos. Se han descrito síndromes neurolépticos malignos con resultado de muerte en casos de administración conjunta con neurolépticos, por lo que este síndrome es una conocida posible reacción adversa al medicamento (ver secciones 2.5 y 2.8). Se debe discontinuar el tratamiento con Trittico inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento de soporte de los síntomas.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

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

Los pacientes de edad avanzada posiblemente experimenten con más frecuencia hipotensión ortostática, somnolencia y otros efectos anticolinérgicos de la Trittico. Se debe prestar especial atención a los posibles efectos acumulativos con el uso de medicamentos concomitantes, como otros psicótropos o antihipertensivos, o ante la presencia de factores de riesgo tales como la patología de base, lo que puede agravar estas reacciones. Se recomienda informar al paciente/cuidador sobre la posible aparición de estas reacciones y supervisar de cerca estos efectos tras el inicio de la terapia, antes y después del ajuste del incremento de dosis.

Trittico es un antidepresivo sedante y causa somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento (ver secciones 2.7 y 2.8).

Si se sigue un tratamiento con Trittico, 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.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT con Trittico (ver sección 2.8). Se debe tener precaución cuando se prescribe Trittico con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos Clase IA y III, antipsicóticos (p.ej., derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos medicamentos antimicrobianos (p.ej., sparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento contra la malaria particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina). Trittico se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares conocidas incluyendo la prolongación del intervalo QT.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden producir un aumento en los niveles séricos de Trittico. Ver sección 2.5 para más información.

Como con otros medicamentos con actividad alfa-adrenolítica, se ha asociado muy raramente Trittico con priapismo.

Se puede tratar con una inyección intracavernosa de un agente alfa-adrenérgico como adrenalina o metaraminol. Sin embargo, hay notificaciones de priapismo inducido por Trittico 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 Trittico inmediatamente.

Se recomienda precaución en pacientes que toman agentes inhibidores de la serotonina como la trazodona concomitantemente con agentes anticoagulantes y/o antiplaquetarios, y en pacientes con tendencia al sangrado conocida.

2.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

General:

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

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

Inhibidores CYP3A4:

Los estudios in vitro del metabolismo de los medicamentos sugieren que hay un potencial de interacciones farmacológicas cuando Trittico 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 Trittico. Se ha confirmado en estudios in vivo en voluntarios sanos que una dosis de ritonavir de 200 mg BID aumenta los niveles plasmáticos de Trittico en más de dos veces, dando lugar a náuseas, síncope e hipotensión. Si Trittico se utiliza con un potente inhibidor del CYP3A4, debe considerarse una dosis más baja de Trittico. Sin embargo, se debe evitar cuando sea posible la administración concomitante de Trittico con potentes inhibidores del CYP3A4.

Carbamazepina:

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

Antidepresivos tricíclicos:

Antidepresivos tricíclicos: se debe evitar la administración concurrente debido al riesgo de interacción. Tenga en cuenta que el síndrome serotoninérgico y los efectos secundarios cardiovasculares pueden resultar de dicha administración concurrente.

Fluoxetina:

Se han notificado casos raros de niveles elevados de Trittico en plasma y efectos adversos cuando Trittico 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 (IMAO):

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 Trittico con IMAO, ni tampoco en las 2 primeras semanas tras interrumpir la administración de estas sustancias.

Tampoco se recomienda la administración de IMAO a la semana de interrumpir el tratamiento con Trittico.

Fenotiazinas:

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

Anestésicos/Relajantes musculares:

Trittico puede aumentar los efectos de los relajantes musculares y anestésicos inhalatorios, por lo que se debe tener precaución en estos casos.

Alcohol:

Trittico intensifica el efecto sedante del alcohol. El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento con Trittico.

Levodopa:

Trittico puede acelerar el metabolismo de levodopa.

Otros:

El uso concomitante de Trittico con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. Se debe tener precaución cuando estos medicamentos se administran concomitante con Trittico.

Antihipertensivos:

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

Hierba de San Juan:

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes cuando Trittico se administra conjuntamente con preparados que contengan *Hypericum perforatum*.

Agentes anticoagulantes y/o antiplaquetarios orales:

Funciones anticoagulantes alteradas (valores de laboratorio y/o signos y síntomas clínicos) con aumento del sangrado han sido notificadas raramente.

Digoxina:

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

Fenitoína:

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

2.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos (menos de 200 embarazos a término) relativos al uso de Trittico en mujeres embarazadas son limitados. Los datos en mujeres embarazadas no indican reacciones adversas de Trittico en el embarazo sobre la salud del feto o sobre el niño recién nacido. No se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Los datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRSs

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

durante el embarazo, particularmente al final del embarazo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido (HPP). El riesgo observado fue de aproximadamente 5 casos de cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de cada 1000 embarazos.

Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos relativos al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo postrnatal a dosis terapéuticas (ver sección 3.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trittico durante el embarazo. La prescripción a mujeres embarazadas debe realizarse con precaución. Cuando se utiliza Trittico hasta el parto, los recién nacidos deben ser controlados ante la aparición de los síndromes de abstinencia.

Lactancia

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

2.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trittico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe indicar a los pacientes acerca de los riesgos de conducir y utilizar máquinas hasta que no estén seguros de no experimentar mareos, sedación, vértigo, confusión mental o visión borrosa.

2.8. Reacciones adversas

Se han notificado casos de ideas suicidas y comportamientos suicidas durante el tratamiento con Trittico o al poco tiempo de abandonar el tratamiento (ver sección 2.4).

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas son: mareos, somnolencia, fatiga, nerviosismo y sequedad de boca.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas notificadas se notifican normalmente en casos de depresión no tratada, p.ej., inhibición, sequedad de boca, estreñimiento, temblor y mareos.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: discrasias sanguíneas, incluyendo agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia y anemia

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: reacciones alérgicas

Trastornos endocrinos:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: aumento de peso, anorexia y aumento de apetito

Poco frecuentes: pérdida de peso

Frecuencia no conocida: hiponatremia¹

Trastornos psiquiátricos:

Muy frecuentes: nerviosismo

Frecuentes: afasia expresiva, confusión, desorientación, manía, nerviosismo, agitación (muy ocasionalmente exacerbando hasta el delirio), reacción agresiva, alucinaciones

Frecuencia no conocida: empeoramiento de los delirios, inhibición, ansiedad, ideación suicida y comportamiento suicida², insomnio, pesadillas, síndrome de abstinencia

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareos, somnolencia³

Frecuentes: acúfenos, dolor de cabeza, temblor

Poco frecuentes: síndrome serotoninérgico⁴ convulsiones

Raras: mioclonía

Muy raras: síndrome neuroléptico maligno

Frecuencia no conocida: vértigo, inquietud, disminución de la alerta, alteración de la memoria, parestesia, distonía

Trastornos oculares:

Frecuentes: alteraciones de la visión y de la acomodación, a veces glaucoma, prurito ocular, visión borrosa

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Palpitación⁵, bradicardia, taquicardia

Frecuencia no conocida: arritmia cardíaca⁶ (incluyendo Torsade de Pointes, contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular), alteraciones ECG (prolongación del intervalo QT)

Trastornos vasculares:

Frecuentes: hipotensión ortostática, hipertensión, síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: congestión nasal /del seno

Poco frecuentes: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: sequedad de boca

Frecuentes: alteración del gusto, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea, dispepsia, dolor de estómago, gastroenteritis

Frecuencia no conocida: perforación intestinal, ileo paralítico, espasmo intestinal, hernia de hiato, aumento de la salivación

Trastornos hepatobiliares:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

Raras: trastornos de la función hepática (incluyendo ictericia y daño hepatocelular)⁷

Frecuencia no conocida: colestasis intrahepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea, prurito

Frecuencia no conocida: hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: astenia, dolor en el pecho, dolor en las extremidades, dolor de espalda

Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia no conocida: infección urinaria, trastornos en la micción, **incontinencia urinaria, retención urinaria**

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disminución de la libido

Muy raras: priapismo⁸

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: transpiración, sofocos, edema, síntomas de tipo gripal

Frecuencia no conocida: debilidad, fatiga, fiebre

Exploraciones complementarias:

Frecuencia no conocida: aumento de enzimas hepáticas

¹Se debe controlar el estado de los fluidos y electrolitos en pacientes sintomáticos.

²Ver también sección 2.4.

³Trittico es un antidepresivo sedante y la somnolencia, a veces experimentada durante los primeros días de tratamiento, normalmente desaparece con el tratamiento continuado.

⁴Especialmente cuando se asocia con la administración concomitante de otros medicamentos antipsicóticos.

⁵Los estudios clínicos en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente indican que Trittico puede ser arritmogénica en algunos pacientes de esta población. Las arritmias identificadas incluyen casos aislados de contracción ventricular prematura, duplas ventriculares, episodios cortos de taquicardia ventricular (3-4 latidos).

⁶Los estudios clínicos en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente indican que Trittico puede ser arritmogénica en algunos pacientes de esta población.

⁷Se ha notificado raramente reacciones adversas sobre la función hepática, a veces graves. En caso de que

tales reacciones se produzcan, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Trittico.

⁸Ver también la sección 2.4.

Observación general:

Trittico no tiene efecto sobre los niveles en sangre de pCO₂ o pO₂ en pacientes con insuficiencia respiratoria grave debido a alteraciones pulmonares o bronquiales crónicas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

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.

2.9. Sobredosis

Síntomas:

Las reacciones más frecuentes de sobredosis incluyen somnolencia, mareos, náuseas y vómitos. En casos más graves, se han notificado coma, convulsiones, hiponatremia, hipotensión, taquicardia e insuficiencia respiratoria. Las características cardíacas pueden incluir bradicardia, prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes.

Los síntomas pueden aparecer 24 horas o más después de una sobredosis.

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

Tratamiento:

No hay un antídoto específico para Trittico. Se debe utilizar carbón activo en adultos que han ingerido más de 1 g de Trittico, o en niños que han ingerido más de 150 mg de Trittico, en 1 hora tras la ingestión. Alternativamente, en los adultos se debe llevar a cabo un lavado gástrico antes de una hora tras la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

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

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

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

3.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antidepresivos. Código ATC: NO6AX05

Mecanismo de acción:

Trazodona es un antidepresivo sedante con un mecanismo de acción dual serotoninérgico. En pre-sinapsis es un inhibidor de la recaptación de serotonina y en post-sinapsis un antagonista de los receptores de 5-HT_{2a}.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

La actividad del componente sedante presumiblemente se basa en su relativa alta afinidad antagonista por el receptor central α_1 y su relativa baja afinidad antagonista por los receptores H1.

A pesar del efecto antidepresivo y ansiolítico, trazodona tiene propiedades pro-sexuales (promueve la libido y la potencia eréctil). El mecanismo de acción, sin embargo, no se conoce todavía. El mecanismo a nivel periférico como central antiserotoninérgico y anti α_1 y α_2 adrenérgico todavía está bajo discusión.

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

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

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

3.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de trazodona clorhidrato se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, con T_{max} de 0,5 a 2 horas, y aproximadamente un 65% de biodisponibilidad. Cuando se administra con alimentos puede producir un ligero aumento en la absorción (de hasta un 20%) del total de cantidad absorbida (AUC), mientras que la absorción disminuye (C_{max} disminuye y el T_{max} ocurre más tarde). La administración con alimentos disminuye el riesgo de reacciones adversas. Se alcanzan niveles plasmáticos en estado de equilibrio tras cuatro días de tratamiento.

Distribución

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

Biotransformación

Tras su absorción, trazodona se metaboliza ampliamente en el hígado mediante oxidación e hidroxilación en forma de varios metabolitos. Aproximadamente el 10% se convierte en m-clorofenilpiperazina, que es el metabolito activo. Otros metabolitos son el derivado N-óxido, derivado diol, derivado hidroxí y compuestos conjugados, todos ellos inactivos.

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos, han demostrado que el citocromo P450 3A4 es responsable de la conversión a m-clorofenilpiperazina, y que el citocromo P450 2D6 también participa en el metabolismo.

Eliminación

Trazodona se elimina principalmente por vía renal (70%), en su mayor parte en forma de metabolitos (sólo el 0,15% se elimina inalterado). La eliminación por vía fecal representa el 20% aproximadamente. Trazodona también se excreta en la leche materna.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TRITTICO CÁPSULAS 25 mg (REG. ISP N° F-2282/19)

TRITTICO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100 mg (REG. ISP N° F-4034/20)

La eliminación es bifásica, con una semivida de alrededor de 1 hora para la fase inicial, y de aproximadamente 8 horas para la segunda fase, con una semivida de eliminación terminal de 5-13 horas.

Pacientes con insuficiencia renal

Trazodona se elimina principalmente por vía renal en forma de sus metabolitos inactivos, por lo que es improbable que se produzca acumulación del fármaco inalterado y del metabolito activo en caso de disfunción renal. Es posible que se requieran ajustes de la dosis sólo en los casos graves (ver secciones 2.2 y 2.4). La diálisis no acelera significativamente el aclaramiento de Trazodona del organismo.

3.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicidad aguda en varias especies animales (perro, ratón, rata). Se detectaron somnolencia, salivación, vómitos, disnea y convulsiones como síntomas de intoxicación.

Para consultar los efectos de intoxicación en seres humanos, ver sección 2.9. No se dispone de estudios sobre el potencial mutagénico.

Se han realizado estudios a largo plazo del potencial carcinogénico de Trazodona únicamente en ratas y no han demostrado un aumento significativo de neoplasia.

Se han observado efectos embriotóxicos (retraso del crecimiento, mortalidad embrionaria) en ratas y conejos tras dosis de 100-150 mg/kg peso corporal/día.

No se han observado efectos teratógenos. Las crías de rata mostraron peso reducido al nacer tras la administración de 300 mg/kg peso corporal/día en el periodo peri-posnatal. La fertilidad de ratas hembra y macho no se vio alterada tras dosis de hasta 150 mg/kg peso corporal/día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**