

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 1 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

## MONOGRAFIA CLINICA FARMACOLOGICA

### 1.- Denominación:

**Nombre** : **Trittico**

**Principio Activo** : • Trazodona Clorhidrato

**Formas Farmacéuticas** : • Comprimidos  
• Cápsulas

### 2.- Composición:

#### - **Trittico 25 mg cápsulas**

Cada cápsula contiene:

Trazodona Clorhidrato 25 mg  
Excipientes c.s.

#### - **Trittico 100 mg comprimidos**

Cada comprimido contiene:

Trazodona Clorhidrato 100 mg  
Excipientes c.s.

### 3.- Fórmulas:

Trazodona Clorhidrato

**Fórmula Estructural** :

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 2 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

**Fórmula Global** : C<sub>19</sub> H<sub>23</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>5</sub> O

**P.M.** : 408,33

4.- **Categoría** Antidepresivo

5.- **Indicaciones:**

### **Depresión Mayor:**

Trazodona es usado en el tratamiento de depresión mayor. La droga es usada en pacientes quienes muestran una prominente y relativamente persistente (casi todos los días por un mínimo de dos semanas) depresión que usualmente interfiere con las funciones diarias y se manifiesta como un cambio en el apetito, agitación sicomotora o retardación, una pérdida de interés en actividades usuales, una disminución en la actividad sexual, aumento en la fatigabilidad, un cambio en el sueño, sentimiento de culpabilidad, falta de valor, pensar lento, impedimento en la concentración y/o idea o intento suicida.

Trazodona ha sido usado efectivamente en el tratamiento de pacientes quienes tienen depresión mayor con o sin ansiedad prominente, también ha sido utilizado efectivamente en pacientes con depresión mayor en hospitales, instituciones.

Trazodona es particularmente efectivo en reducir signos y síntomas de depresión, especialmente ansiedad, apatía, irritabilidad y pensamientos suicidas. Signos y síntomas somáticos asociados con depresión incluyendo disturbios del sueño y fatiga, son reducidos durante la terapia con Trazodona.

La mayoría de los estudios clínicos han demostrado que el efecto antidepresivo de dosis usuales de Trazodona en pacientes con moderada a severa depresión es alrededor de iguales dosis de Amitriptilina, Imipramina o Doxepina. Sin embargo, Trazodona ha reportado causar pocos efectos adversos (por ejemplo efectos anticolinérgicos).

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 3 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

Trazodona ha sido usado en pacientes con depresión mayor quienes tienen ansiedad asociada.

Trazodona es particularmente efectivo en reducir la ansiedad, tensión, síntomas somáticos, y retardación sicomotora en estos pacientes.

### **Desórdenes Esquizofrénicos:**

Trazodona ha sido utilizado en el tratamiento de desórdenes esquizofrénicos, pero la droga es menos activa que Clorpromazina. La sintomatología depresiva puede mejorar durante la terapia con Trazodona, pero la droga no parece aliviar los síntomas sicóticos en la mayoría de los pacientes esquizofrénicos. Trazodona puede ser muy útil en el tratamiento de estos pacientes en conjunto con otros agentes antisicóticos (por ejemplo Fenotiazinas) principalmente en el tratamiento de esquizofrenia crónica con depresión asociada.

### **Dependencia al Alcohol:**

Trazodona ha sido usado en el tratamiento adjunto de dependencia al alcohol. En un limitado número de pacientes con dependencia al alcohol, Trazodona ha reducido el temblor, la depresión y la ansiedad.

### **Otros usos:**

Trazodona puede ser útil en el tratamiento de algunos pacientes, con estados de ansiedad (neurosis ansiosa), tensión, síntomas sicosomáticos, etc.

## **6.- Posología:**

Trazodona Clorhidrato es administrado oralmente. La droga debería ser tomada después de los alimentos. Si ocurre somnolencia, la dosis mayor de la dosis diaria, puede ser tomada al acostarse o la dosis puede ser reducida.

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 4 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

Existe un amplio rango de requerimientos de dosis de Trazodona Clorhidrato individuales, la dosis debería ser cuidadosamente ajustada de acuerdo a la tolerancia individual y la respuesta obtenida usando la más baja dosis efectiva posible.

### **Depresión Mayor:**

Para el tratamiento de la depresión mayor, la dosis usual inicial para adulto de Trazodona Clorhidrato es de 150 mg diarios dados en dosis divididas. La dosis puede ser aumentada en 50 mg/día cada 3 ó 4 días, dependiendo de la respuesta terapéutica y tolerancia del paciente. Dosis sobre los 600 mg diarios pueden ser requeridos en pacientes hospitalizados, o pacientes severamente deprimidos. Dosis sobre los 800 mg diarios han sido usados en el tratamiento de algunos pacientes con severa depresión; sin embargo, no se recomienda excederse de una dosis de 600 mg diarios.

Aunque puede verse alivio sintomático en algunos pacientes, durante la primera semana de terapia, usualmente ocurre óptimo efecto antidepresivo dentro de 2 semanas. Cerca del 25% de los pacientes quienes responden a Trazodona requieren sobre 4 semanas de terapia para alcanzar una óptima respuesta.

### **7.- Farmacología:**

La farmacología de Trazodona es compleja y en algunas vías se asemeja a la de los antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas y fenotiazinas; sin embargo, el perfil farmacológico general de Trazodona difiere de cada una de estas drogas.

### **Efectos en el Sistema Nervioso:**

El mecanismo preciso de la acción antidepresiva de Trazodona no es claro, pero la droga ha mostrado ser bloqueador selectivo de la recaptura de serotonina (5-HT) en la membrana neuronal pre-sináptica. El efecto de la serotonina puede así ser potenciado.

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 5 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

A diferencia de otros agentes antidepresivos (por ejemplo antidepresivos tricíclicos), Trazodona puede tener un efecto dual sobre el sistema central serotoninérgico.

Estudios en animales indican que Trazodona actúa como un agonista de serotonina. Trazodona no parece influenciar la recaptura de dopamina o norepinefrina al interior de S.N.C.; sin embargo, estudios en animales indican que Trazodona puede aumentar la liberación de norepinefrina desde el tejido neuronal. Trazodona no causa liberación de serotonina in vitro.

Aunque el mecanismo de acción de agentes antidepresivos puede involucrar inhibición de la recaptura de varios neurotransmisores de la membrana neuronal pre-sináptica, terapias a tiempos prolongados con agentes antidepresivos también afectan los sitios de enlace del receptor neuronal post sináptico, resultando algún cambio adaptativo en neurotransmisión. La administración de Trazodona a tiempo prolongado reporta disminución del número de serotonina postsináptica (es decir serotonina<sub>2</sub>) y sitios de enlace B-adrenérgicos en el cerebro de animales. Aunque la importancia clínica de estos efectos no es conocida, la disminución en sitios de enlace es asociada con un aumento funcional en la actividad serotoninérgica y en una reducción en la sensibilidad de adenil ciclasa a la estimulación por agonistas B-adrenérgicos. Ha sido sugerido que la modificación de receptores postsinápticos es principalmente responsable por la acción antidepresiva observada durante la administración a largo tiempo de Trazodona.

Trazodona produce varios grados de sedación en pacientes depresivos y normales.

## 8.- Farmacocinética:

### **Absorción:**

Trazodona es rápidamente y casi completamente absorbida desde el tracto gastrointestinal posterior a la administración oral. La velocidad y extensión de la absorción son afectadas por la presencia de alimento.

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 6 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

Concentraciones plasmáticas peak de Trazodona se encuentran aproximadamente en 1 hora después de la administración oral cuando la droga es tomada sobre estómago vacío, luego de la administración oral de múltiples dosis de Trazodona (25 mg 2 ó 3 veces diarias), la concentración en el estado de equilibrio de la droga, son usualmente encontradas dentro de 4 días y muestra amplia variación interpaciente.

### **Estudio de niveles:**

Siguiendo la administración oral de una dosis simple de 25 mg de Trazodona radio titulado a adultos sanos en un estudio peaks medios plasmáticos de 650 y 480 µg/ml se encuentran a 1,5 y 2,5 horas después de la ingestión. Las áreas bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo fueron; 3,44, 5,95 y 11,19 µg-h/ml, para dosis de 25, 50 y 100 mg respectivamente.

### **Distribución:**

La distribución de Trazodona al interior de los tejidos del cuerpo humano y fluidos no ha sido determinada. Luego de la administración oral de Trazodona en animales, la droga y sus metabolitos son distribuidos principalmente en el interior del hígado, riñones, intestino delgado, pulmones, glándulas adrenales y pancreas, con bajas concentraciones que son distribuidas al interior del tejido adiposo, corazón y músculo esquelético. Trazodona cruza la barrera sanguínea cerebral en animales, y concentraciones de la droga en el cerebro son más altas que aquellas en el plasma durante las primeras 8 horas después de la ingestión oral.

Aunque no es conocido si Trazodona cruza la placenta en humanos, la droga cruza la placenta en animales. Siguiendo una dosis oral de 50 mg Trazodona es distribuido en la leche en concentraciones aproximadamente de 10% de la concentración plasmática materna, con una razón de leche a plasma de alrededor de 0,1 a 0,2.

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 7 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

### **Unión a Proteínas:**

En vitro, Trazodona en un 89 - 95% se enlaza a proteínas plasmáticas a concentraciones plasmáticas de Trazodona de 100 - 1500 µ/ml.

### **Excrecion:**

Las concentraciones plasmáticas declinan en una manera bifásica. La vida media de Trazodona en la fase inicial es alrededor de 3 a 6 horas y la vida media en la fase terminal es alrededor de 5 a 4 horas. El clearance desde el cuerpo muestra una amplia variación interindividual.

Trazodona es ampliamente metabolizada en el hígado vía hidroxilación, oxidación, y el rompimiento del anillo de piridina. No se conoce si cualquier metabolito es farmacológicamente activo en humanos.

Aproximadamente 70 - 75% de una dosis oral de Trazodona es excretada en la orina dentro de 72 horas posterior a la administración, principalmente como metabolitos. Alrededor de 20% de una dosis oral de Trazodona es excretada en la orina como ácido oxotriazolo piridinpropiónico y sus conjugados, y alrededor del 10% como un metabolito dihidrodiol; menos que un 1% de una dosis es excretado sin cambio. El remanente de una dosis oral de la droga es excretado en las heces vía eliminación biliar, principalmente como metabolitos.

## **9.- Información para su prescripción:**

### **Precauciones y Contraindicaciones:**

Debido a la posibilidad de suicidio en pacientes con depresión seria, Trazodona debería ser prescrito en cantidades pequeñas.

Los pacientes deben ser advertidos que puede impedir su capacidad de realizar actividades que requieren agudeza mental o coordinación física.

|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 8 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

Pacientes deberían ser alertados que Trazodona puede aumentar su respuesta al alcohol, barbitúricos u otros depresores del SNC. Ya que el riesgo de vértigo o mareo puede ser aumentado durante condiciones rápidas, pacientes deberían ser avisados de tomar Trazodona en un período corto después del alimento o picadillos. En suma la absorción total puede ser superior en un 20% más grande cuando la droga es tomada con alimento más que con estómago vacío.

Experiencia clínica sobre la seguridad de Trazodona en pacientes con enfermedad cardiovascular es obtenida, se recomienda que estos pacientes sean monitoreados estrechamente, en particular para arritmias, mientras tanto recibe la droga. Se recomienda también que Trazodona no se use durante la fase inicial de recuperación del infarto al miocardio, leucocitos y cuentas diferenciales deberían ser ejecutadas en pacientes quienes desarrollan fiebre y garganta adolorida u otros signos de infección en el tiempo, que reciben Trazodona, la droga debería ser discontinuada en pacientes cuyo número de leucocitos o nutrofilos absolutos disminuya a niveles inferiores a lo normal.

Trazodona es contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la droga.

### **Interacciones con otros fármacos:**

Trazodona presenta interacciones con Fluoxetina, anestésicos generales depresores del sistema nervioso central, agentes hipotensivos, inhibidores de la mono amino oxidasa y otras drogas (Digoxina o Fenitoína).

### **Uso en Pediatría:**

Seguridad y eficacia de Trazodona en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida.



|  |           |  |             |
|--|-----------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |  |             |
| TRITTICO                                   |           |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 9 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

### **Uso en Embarazo y Lactancia:**

Trazodona ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos cuando se dan dosis de 15 a 50 veces del máximo de la dosis humana. La droga también causa aumento de la resorción fetal y otros efectos fetales adversos en ratas cuando se dan dosis aproximadamente de 30 a 50 veces de la máxima dosis humana sugerida. No existen estudios adecuados y controlados de la fecha en que se puede usar Trazodona en mujeres embarazadas y la droga debe ser usada durante el embarazo sólo cuando el beneficio potencial justifique el posible riesgo para el feto.

El efecto de Trazodona sobre la fertilidad en humanos no es conocido. Impotencia, eyaculación retrograda y disminución o aumento del líbido se han presentado en algunos individuos durante la terapia con Trazodona.

Estudios de reproducción en machos y hembras ratas usando dosis de Trazodona sobre las 150 veces la dosis humana usual, no se han revelado evidencia de impedimento en la fertilidad.

Debido a que Trazodona es distribuido en la leche, la droga debe ser usada con precaución en mujeres que amamantan.

### **10.- Reacciones Adversas:**

Trazodona Clorhidrato aparentemente causa pocos efectos adversos anticolinérgicos, corrientemente producidos por agentes antidepresivos tricíclicos. Otros efectos adversos, incluyen efectos cardiovasculares, también parecen ocurrir con menos frecuencia con Trazodona que con agentes antidepresivos tricíclicos disponibles corrientemente.

La incidencia y severidad de reacciones adversas de Trazodona en relación a la dosis y duración de la terapia no ha sido ampliamente caracterizada, sin embargo los efectos adversos aparecen más frecuentemente a dosis mayores que 300 mg/días.

|  |            |  |             |
|--|------------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |            | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |            |  |             |
| TRITTICO                                   |            |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 10 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

Dosis totales de Trazodona Clorhidrato sobre los 800 mg diarios han sido bien toleradas por algunos pacientes.

Efectos adversos parecen ser suaves o moderados en severidad y pueden disminuir después de pocas semanas de terapia. Efectos adversos pueden ser obviados por una reducción en la dosis o alteración en la dosis del programa. Serias reacciones requieren discontinuar la terapia lo cual es relativamente raro.

### **Efectos sobre el Sistema Nervioso:**

Ocurren frecuentemente durante las primeras semanas de terapia con Trazodona, el efecto adverso más frecuente asociado con Trazodona es somnolencia, el cual ocurre en un 20 a 50% de los pacientes que reciben la droga. Otros efectos que se presentan son: nerviosismo, fatiga, debilidad, saciedad, intranquilidad, vértigo, mareo, dolor de cabeza, e insomnio. Confusión incoordinación, hostilidad, agitación, disminución de la capacidad de concentración, desorientación, daño a la memoria, etc.

### **Efectos anticolinérgicos:**

Aunque molestos, efectos anticolinérgicos comunmente ocurren con antidepresivos tricíclicos, estos efectos parecen ocurrir menos frecuentemente con Trazodona. Boca seca, visión borrosa, constipación y retención urinaria han sido reportados.

### **Efectos Genitourinarios:**

Impedimento permanente de la función erectil o impotencia. Disminución o aumento del líbido, impotencia, inhibición del orgasmo femenino, aumento de la frecuencia urinaria, hematuria, etc.

|  |            |  |             |
|--|------------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |            | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |            |  |             |
| TRITTICO                                   |            |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 11 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

### **Efectos Gastrointestinales:**

Nauseas, vómitos, y desórdenes abdominales y gástricos. Flatulencia y diarrea ha sido informado.

### **Efectos Cardiovasculares:**

Con Trazodona se presentan menos efectos cardiotóxicos que con los agentes antidepresivos tricíclicos disponibles. Hipotensión es el más frecuente efecto cardiovascular de Trazodona.

Varios cambios en el ECG han ocurrido en pacientes que reciben Trazodona. En pacientes con pre existencia de enfermedad cardíaca, Trazodona puede ser arritmogénico. Arritmias han sido informadas.

### **Efectos Hematológicos:**

Disminución ocasional en leucocitos. Anemia ha sido asociada con la terapia de Trazodona en unos pocos pacientes.

## **11.- Información Toxicológica:**

### **Intoxicación Aguda:**

La dosis letal aguda de Trazodona en humanos no es conocida, no está claramente definida la relación entre la concentración plasmática de Trazodona y la severidad de la intoxicación. La dosis oral letal 50 de Trazodona es 610 mg/Kg en lauchas, 486 mg/Kg en ratas, 560 mg/Kg en conejos y 500 mg/Kg en perros. En animales la dosis letal produce disnea, salivación, postración y ataques clínicos.

|  |            |  |             |
|--|------------|--|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |            | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |            |  |             |
| TRITTICO                                   |            |  |             |
| Fecha: Agosto/97                           | Página: 12 | Producto N° MF057                              | Versión : 2 |

### **Tratamiento:**

El tratamiento a una sobredosis generalmente involucra un cuidado sintomático y sustentador. No hay antídoto específico. En intoxicación aguda el estómago debería ser vaciado inmediatamente por inducción del vómito.

### **Mutagenicidad y Carcinogenicidad:**

Tests in vitro no han mostrado que Trazodona sea mutagénico. No hay existencia de carcinogénesis, esto fue visto en animales que reciben dosis oral sobre los 300 mg/Kg diariamente por 18 meses.

## **12.- Bibliografía:**

- DRUG INFORMATION 1991. Págs. 1261 a 1264.
- MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia 29th Edition Pág. 381 - 393
- THE MERCK INDEX Eleventh Edition. Pág. 1508.

**CPL/SFM/mob**