

Inseris XR®

**Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos Revestidos de
Liberação Prolongada 24H
150mg e 300mg**

INSERIS XR[®]

cloridrato de trazodona

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação prolongada 24 horas de 150 mg. Caixa com 10 comprimidos.

Comprimido revestido de liberação prolongada 24 horas de 300 mg. Caixa com 10 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada 24 horas de 150 mg contém:

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

Excipientes qsp..... 1 comprimido

Excipientes: fosfato de hidroxipropildiamido, hipromelose, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada 24 horas de 300 mg contém:

cloridrato de trazodona (corresponde a 273,2 mg de trazodona)..... 300 mg

Excipientes qsp..... 1 comprimido

Excipientes: fosfato de hidroxipropildiamido, hipromelose, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

INSERIS XR[®] cujo princípio ativo é o cloridrato de trazodona, é indicado para o tratamento de episódios de transtorno depressivo maior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Sheehan e cols. avaliaram a eficácia, a segurança e os benefícios clínicos da formulação de trazodona de liberação prolongada (comprimidos de liberação prolongada 24 horas nas concentrações 150 e 300 mg) no tratamento do transtorno depressivo em um estudo clínico duplo-cego que randomizou 412 pacientes para receber trazodona ou placebo. A dose de trazodona foi titulada a cada três ou quatro dias, ao longo de duas semanas, com incrementos de 75 mg a partir de uma dose diária de 150 mg até a dose máxima de 375 mg. A seguir, os pacientes continuaram em tratamento por seis semanas; ajustes adicionais de dose foram

permitidos com base na eficácia e na tolerabilidade. O desfecho primário foi a mudança no escore total de 17 itens da Escala de Depressão Hamilton (HAMD-17) da fase basal até a última visita do estudo; os desfechos secundários incluíram os respondedores e remitentes na HAMD, a mudança na condição basal da Escala de Depressão Montgomery-Asberg (MADRS), respondedores no *Clinical Global Impression-improvement of Illness* (CGI-I), respondedores no *Patient Global Impression-Improvement of Illness* (PGI-I), CGI-I e PGI-I na última visita do estudo, a qualidade do sono (qualidade geral do sono, problemas em adormecer, despertar durante a noite) e descontinuação devido à ausência de eficácia. A média de idade dos pacientes na fase basal foi de 43.9 (DP: 13.1) anos; 260 de 406 (64.0%) eram mulheres e 279 de 406 (68.7%) eram caucasianos. A tabela a seguir mostra as principais características clínicas dos pacientes na fase basal.

	Trazodona (n = 202)	Placebo (n = 204)
Escore total HAMD-17 (média e desvio padrão)	23.2 (4.2)	22.4 (4.4)
Escore total MADRS (média e desvio padrão)	32.6 (4.1)	31.9 (4.3)
<i>Clinical Global Impression</i> (n)	Levemente enfermo: 0 Moderadamente enfermo: 95 (47.0%) Marcadamente enfermo: 104 (51.5%) Severamente enfermo: 3 (1.5%)	Levemente enfermo: 1 (0.5%) Moderadamente enfermo: 115 (56.4%) Marcadamente enfermo: 104 (51.5%) Severamente enfermo: 3 (1.5%)

Não houve diferenças marcantes entre os grupos de tratamento no que diz respeito à distribuição demográfica populacional, histórico de depressão e parâmetros de depressão da fase basal. Do final do período de titulação de dose até o final do período de seis semanas de tratamento, a média da dose máxima diária na população com intenção de tratamento foi de 310 mg para o grupo de tratamento ativo e 355 mg para o grupo placebo. A tabela a seguir mostra os resultados dos parâmetros de eficácia primários e secundários em antidepressivos na população *Intent To Treat* (m-ITT) modificada.

Parâmetro primário	Trazodona	Placebo	Valor de P
Alteração no escore total HAMD-17 da fase basal			
N	202	204	
Média (desvio padrão)	-11.4 (8.2)	-9.3 (7.9)	0.012
Parâmetros secundários	Trazodona	Placebo	Valor de P
Alteração no escore total MADRS			
N	178	182	
Média (desvio padrão)	-16.6 (11.3)	-14.1 (11.9)	0.036
Respondedores HAMD-17			
N	202	204	
Respondedores, n	109 (54.0%)	84 (41.2%)	0.003

Remitentes HAMD-17			
N	202	204	
Remitentes, n	72 (35.6%)	65 (31.9%)	0.22
Respondedores CGI-I			
N	180	183	
Respondedores, n	95 (53.3%)	89 (48.6%)	0.22
Respondedores PGI-I			
N	176	183	
Respondedores, n	90 (51.1%)	80 (43.7%)	0.15
CGI-I na última visita do estudo			
N	178	182	
Melhora muito acentuada, n	52 (29.2%)	57 (31.3%)	0.22
Melhora acentuada, n	44 (24.7%)	32 (17.6%)	
Melhora mínima, n	43 (24.2%)	42 (23.1%)	
Sem alteração, n	33 (18.5%)	45 (24.7%)	
Piora mínima, n	4 (2.2%)	2 (1.1%)	
Piora acentuada, n	1 (0.6%)	3 (1.6%)	
Piora muito acentuada, n	1 (0.6%)	1 (0.5%)	
PGI-I na última visita do estudo			
N	176	183	
Melhora muito acentuada, n	35 (19.9%)	34 (18.6%)	0.084
Melhora acentuada, n	55 (31.3%)	46 (25.1%)	
Melhora mínima, n	48 (27.3%)	48 (26.2%)	
Sem alteração, n	31 (17.6%)	39 (21.3%)	
Piora mínima, n	3 (1.7%)	10 (5.5%)	
Piora acentuada, n	3 (1.7%)	3 (1.6%)	
Piora muito acentuada, n	1 (0.6%)	3 (1.6%)	
Descontinuação por falta de eficácia			
N	202	204	
Descontinuações, n	8 (4.0%)	9 (4.4%)	>0.99

No que diz respeito ao parâmetro de eficácia primário, uma diferença estatisticamente significativa entre a trazodona e o placebo no escore HAMD-17 médio foi observada já na primeira semana de tratamento e se manteve nas visitas subsequentes. Diferenças estatisticamente significativas a favor da trazodona também foram encontradas nas alterações de escore total MADRS e respondedores HAMD-17.

Referências:

Sheehan DV, Croft HA, Gossen ER, et al. *Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study*. Psychiatry (Edgmont). 2009;6(5):20–33.

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 monoamina 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.

Farmacocinética

Depois da administração de uma dose oral única de 300 mg da trazodona de liberação prolongada 24 horas, uma concentração plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 1.179 ng/ml é alcançada com um tempo para a C_{max} (T_{max}) de 7 horas e uma área sob a curva (ASC) de aproximadamente 30.983 h.ng/mL. Após doses orais múltiplas de 300 mg de trazodona de liberação prolongada 24 horas, uma C_{max} de aproximadamente 2.366 ng/ml é alcançada com um T_{max} de 7 horas. A ASC é de aproximadamente 36.534 h.ng/mL. Após a primeira administração, a meia-vida da trazodona de liberação prolongada é de aproximadamente 13 horas.

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 microsossomais do fígado humano e enzimas do citocromo P450 humano. 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 P450A4 (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 consequentemente, 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 50mg de trazodona. A proporção leite/plasma de trazodona baseado na ASC no plasma no e leite foi pequena: 0,142 $\pm$ 0,045 (média $\pm$ desvio padrão). Supondo que os bebês beberiam 500 ml/12h, 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 à 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, mas a meia-vida de eliminação terminal da trazodona foi significativamente prolongada (6,4 *versus* 11,6 horas, $p < 0.05$) e a ASC plasmática concentração-tempo 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

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

Está contraindicado o uso de INSERIS XR® concomitantemente ou dentro de 14 dias da descontinuação do tratamento com medicamentos inibidores da enzima MAO. Também está contraindicado o uso de INSERIS XR® em pacientes recebendo o antibiótico linezolida e em casos de intoxicação por álcool ou hipnóticos.

INSERIS XR® 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.

INSERIS XR® não deve ser usado em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade. Pacientes com idade inferior a 18 anos têm risco aumentado de efeitos colaterais como tentativa de suicídio, hostilidade e planejamento suicida (essencialmente agressividade, comportamento oposicional e raiva). Também não estão disponíveis os dados de segurança do uso prolongado de INSERIS XR® sobre o crescimento e sobre o desenvolvimento cognitivo e comportamental.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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.

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.

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 potenciais riscos.

Esquizofrenia ou outras desordens psiquiátricas

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.

Icterícia

No caso de aparecimento de icterícia, a trazodona deve ser suspensa.

Cirurgia

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.

Glaucoma de ângulo fechado

A trazodona pode causar dilatação pupilar leve que, em indivíduos susceptíveis, pode desencadear episódios de glaucoma de ângulo fechado.

Síndrome serotoninérgica

Síndrome serotoninérgica potencialmente fatal pode ocorrer em pacientes fazendo uso de agentes serotoninérgicos, particularmente em combinação com outros agentes serotoninérgicos (por exemplo, triptanos, antidepressivos tricíclicos, fentanil, lítio, tramadol, buspirona, triptofano, buprenorfina e *Hypericum perforatum* [erva de São João]) ou com agentes que diminuem o metabolismo da serotonina (por exemplo, inibidores da MAO). Inibidores da MAO podem aumentar os eventos adversos de antidepressivos

inibidores da recaptação de serotonina, como a trazodona (veja também o item 6 – Interações Medicamentosas). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para os sinais de Síndrome serotoninérgica, quais sejam, alterações no estado mental (agitação, alucinações, delirium, coma), instabilidade autonômica (taquicardia, diaforese, instabilidade da pressão arterial), alterações neuromusculares (tremores, rigidez, mioclonia), sintomas gastrointestinais (náusea, vômitos, diarreia) e convulsões. Deve-se interromper o tratamento imediatamente em caso de suspeita de Síndrome serotoninérgica.

Interrupção do tratamento

Síndrome de descontinuação da terapia antidepressiva pode ocorrer com a interrupção abrupta do tratamento. Os sintomas mais comuns incluem náusea, vômitos, diarreia, cefaleia, tontura, redução do apetite, sudorese, tremores, parestesias, fadiga, sonolência e distúrbios do sono. Sintomas menos comuns incluem sensações de choque elétrico, arritmias cardíacas, mialgias, parkinsonismo, artralgias, dificuldade de manter o equilíbrio e sintomas psicológicos (agitação, ansiedade, acatisia, ataques de pânico, irritabilidade, agressividade, piora do humor, labilidade emocional, hiperatividade, mania/hipomania, diminuição na capacidade de concentração, confusão mental, comprometimento da memória). Riscos maiores de desenvolvimento desta Síndrome estão presentes com antidepressivos de curta meia-vida e maior duração do tratamento.

Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH)

Alguns agentes antidepressivos (inibidores da recaptação de serotonina) estão associados ao aparecimento de Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH). Casos de hiponatremia já foram relatados, incluindo casos graves, com concentrações séricas de sódio < 110 mEq/L, principalmente em indivíduos idosos.

Priapismo

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.

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.

Risco de suicídio

A possibilidade de suicídio em pacientes seriamente deprimidos é inerente à depressão e pode persistir até que ocorra melhora significativa do quadro depressivo. Portanto, deve-se prescrever o menor número possível de comprimidos a esses pacientes, adequando o tratamento às necessidades do paciente. Os pacientes com história de pensamentos ou comportamentos suicidas antes do início do tratamento devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Hipotensão ortostática e síncope

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

Risco de sangramento

Medicamentos que interferem com a recaptação de serotonina estão associados com sangramento (desde pequenos hematomas e epistaxe até hemorragias importantes). A trazodona também pode diminuir a agregação plaquetária, resultando em risco aumentado de sangramentos, especialmente se usada concomitantemente com anti-inflamatórios não esteroides e agentes anticoagulantes e/ou antiplaquetários em pacientes com tendência hemorrágica conhecida.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Uso em pacientes com problemas cardíacos

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; raramente foram notificados casos de prolongamento do intervalo Q-T com a trazodona. 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 atrioventricular.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Insuficiência renal e hepática

A trazodona deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência renal ou 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. Monitoração periódica da função hepática deve ser considerada.

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 é usada próxima ao parto, deve-se monitorar o recém-nascido, devido à ocorrência de sintomas de abstinência.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou do cirurgião dentista.

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 contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 cognitivo não estão disponíveis.

Geriatrics

O uso em pacientes idosos – acima de 65 anos de idade – é limitado, portanto INSERIS XR® deve ser usado com atenção em pacientes geriátricos, conforme especificado em Posologia e Modo de Usar.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentos-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 valores normais. Contagens de leucócitos totais são recomendadas para pacientes que apresentem febre e dor de garganta (ou outros sinais de infecção) durante a terapia.

Interações medicamento-medicamento

Deve-se evitar a administração do medicamento concomitante à terapia por eletrochoque pela ausência de estudos clínicos nessa área.

Foram raramente relatadas alterações nas funções anticoagulantes (com alteração 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 interfere com a terapia anticoagulante com cumarínicos, embora modere o efeito da heparina.

O uso concomitante com depressores do SNC (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos, relaxantes musculares, anestésicos voláteis e medicamentos anti-histamínicos) pode causar depressão excessiva do SNC. O uso concomitante de anti-hipertensivos pode causar hipotensão grave.

Há relatos da ocorrência de aumento nas concentrações de digoxina e fenitoína no sangue de 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.

Os inibidores da MAO podem aumentar os eventos adversos dos antidepressivos inibidores de recaptação da serotonina. Não é recomendada a administração concomitante da trazodona com inibidores da MAO, ou a administração no período de duas semanas após a descontinuação do tratamento com trazodona. Também não é recomendada a administração de inibidores da MAO por duas semanas após encerrar o tratamento com trazodona.

Existe a possibilidade de interação medicamentosa de INSERIS XR® em combinação com outros agentes serotoninérgicos (por exemplo, triptanos, antidepressivos tricíclicos, fentanil, lítio, tramadol, bupiriona, triptofano, buprenorfina e *Hypericum perforatum* [erva de São João]) ou com agentes que diminuem o metabolismo da serotonina, que pode levar a uma síndrome serotoninérgica. Portanto, quando for

cl clinicamente relevante que seja feito, o uso concomitante deve ser monitorado (especialmente no início da terapia ou durante aumento de dose).

Existe a possibilidade de interações droga-droga entre a trazodona e substratos indutores ou inibidores (eritromicina, cetoconazol, ritonavir etc) da CYP3A4; por exemplo, a carbamazepina, um indutor da CYP3A4, diminui as concentrações 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. Foram notificados casos raros de aumento nas concentrações plasmáticas de trazodona quando de sua administração concomitante com a fluoxetina, um inibidor do CYP1A2/2D6.

O uso concomitante de trazodona com fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina, levomepromazina e perfenazina) pode causar hipotensão ortostática grave.

Os antidepressivos podem acelerar o metabolismo da levodopa.

O uso concomitante de trazodona com fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo Q-T pode aumentar o risco de arritmias ventriculares, incluindo Torsades de Pointes.

A trazodona é um inibidor muito fraco da recaptação da noradrenalina e não altera a resposta da pressão arterial à tiramina, é improvável a interferência com a ação hipotensora de compostos do tipo daguanetidina. No entanto, estudos realizados em animais de laboratório sugerem que a trazodona pode inibir a maioria das ações agudas da clonidina. Apesar de não terem sido relatadas interações, deve ser considerada a possibilidade de potencialização no caso de outros tipos de fármacos anti-hipertensivos.

Os efeitos indesejáveis podem ser mais frequentes quando trazodona é administrada juntamente com preparações que contêm *Hypericum perforatum*.

Interações medicamentos-substâncias químicas

Os pacientes devem abster-se de bebidas alcoólicas durante o tratamento, pois a trazodona pode intensificar o efeito do álcool.

7. CUIDADOS COM O ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: INSERIS XR® 150 mg: 48 meses a partir da data de fabricação. INSERIS XR® 300 mg: 60 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 INSERIS XR® 150 mg são oblongos, bege amarelado, com vinco em ambos os

lados.

Os comprimidos de INSERIS XR® 300 mg são oblongos, bege alaranjado, com 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

INSERIS XR® é apresentado na forma de comprimido revestido de liberação prolongada 24 horas de 150 mg e 300 mg para administração por via oral.

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

Este medicamento não deve ser mastigado.

Os comprimidos de 150 mg e 300 mg podem ser partidos. A parte não utilizada do comprimido deve ser guardada na embalagem original e administrada no prazo máximo de 7 dias.

O comprimido de INSERIS XR® deve ser tomado com um copo de água e de estômago vazio.

Quando uma resposta terapêutica adequada for alcançada, a dose pode ser reduzida gradualmente, com ajustes subsequentes dependendo da resposta terapêutica. Pacientes devem ser monitorados para sintomas de abstinência quando o tratamento com cloridrato de trazodona for descontinuado (ver também item 5 – Advertências e Precauções). A dose deve ser reduzida gradualmente quando possível.

A eficácia de INSERIS XR® para manutenção do tratamento para transtorno maior de depressão não foi avaliado. É recomendado que o tratamento seja continuado por vários meses após a resposta terapêutica inicial. Pacientes devem ser mantidos na menor dose que apresente eficácia com reavaliações periódicas para determinar a necessidade de manutenção do tratamento.

Adultos

Um comprimido de 300 mg em uma dose única diária à noite, de preferência, antes de deitar.

Sugere-se uma dose inicial de 150 mg/dia, por via oral, em adultos. A dose pode ser aumentada em 75mg/dia a cada três dias, até uma dose máxima de 375mg uma vez ao dia.

Pacientes idosos

A dose inicial recomendada é de 75 mg/dia em idosos, sendo esta a menor dose disponível. Esta dose pode ser aumentada gradualmente sob supervisão médica, de acordo com a tolerância e eficácia observadas ao

longo do tratamento, dada as características farmacocinéticas da trazodona em idosos (ver item 3 – “Características Farmacológicas”). Doses acima de 300 mg/dia não são normalmente recomendadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A tabela apresentada abaixo apresenta o sumário das reações adversas ao medicamento durante a execução da investigação clínica duplo-cego e com controle utilizando placebo para INSERIS XR®, referenciado na seção 2 – Resultados de eficácia.

Eventos adversos ao medicamento estão classificados pelo Sistema de órgãos afetado de acordo com classificação MedDRA e elencados pela frequência de ocorrência conforme critério abaixo: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muito raro ($< 1/10,000$) e frequência desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis).

Classificação do sistema de órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis)
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade		Reações alérgicas
Distúrbios psiquiátricos		Agitação, estado de confusão, desorientação			Insônia, ansiedade, nervosismo, agitação (muito ocasionalmente, exacerbação que leva ao delírio), ilusão, pesadelos, diminuição da libido
Distúrbios do sistema nervoso	Sedação, sonolência, cefaleia, tontura	Coordenação motora anormal, disgeusia, deficiência da memória, enxaqueca, parestesia, tremores	Amnésia, afasia, hipoestesia, distúrbio na fala		Cansaço, diminuição da atenção, tremor, afasia de expressão, parestesia, alterações do paladar
Distúrbios dos olhos		Visão turva, perturbação visual	Secura, dor nos olhos, fotofobia		
Distúrbios do ouvido e do labirinto			Surdez, zumbido, vertigem		
Distúrbios vasculares			Rubor		Hipotensão ortostática, hipertensão, síncope

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Dispneia			Congestão nasal
Distúrbios gastrointestinais	Boca seca, náusea	Constipação, diarreia, dor abdominal, vômito	Esofagite de refluxo		Náusea, vômito, boca seca, constipação, diarreia, dispepsia, dor de estômago, gastroenterite,
Distúrbios da pele do tecido subcutâneo		Sudorese noturna	Acne, hiperidrose, reação fotossensível		<i>Rash</i> cutâneo, hiperidrose
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos		Dor nas costas, reclamação musculoesquelética, mialgia	Espasmo muscular		Dor nos membros, artralgia
Distúrbios renais e do trato urinário		Urgência na micção	Dor na bexiga, incontinência urinária e retenção urinária.		Alteração da micção
Distúrbios generalizados e do local de administração	Fadiga	Edema	Distúrbios do caminhar		Fraqueza, edema periférico
Distúrbios do metabolismo e da nutrição					Perda de peso, anorexia e aumento de apetite
Distúrbios do sistema cardíaco					Taquicardia

No estudo clínico duplo-cego controlado por placebo, 12% dos pacientes tratados com INSERIS XR® descontinuaram o tratamento motivados por eventos adversos.

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

Outros eventos adversos podem ocorrer com o uso da trazodona, conforme reportado na seção 5 – Advertências e Precauções.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora

as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Sintomas de superdosagem: sonolência, diminuição da coordenação muscular, náusea ou vômito. Em casos mais graves, foram relatados coma, taquicardia, hipotensão, convulsões e insuficiência respiratória. Os sintomas podem surgir 24 horas ou mais após a superdosagem.

Superdose de trazodona em combinação com outros antidepressivos pode causar síndrome serotoninérgica. 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 apenas com superdosagem de trazodona foram priapismo, parada respiratória e alterações no ECG (por exemplo, bradicardia, prolongamento do intervalo Q-T e Torsades de Pointes. 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 seção 9 - 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. Todo paciente com suspeita de ter ingerido uma superdosagem de trazodona deve sofrer lavagem gástrica. O tratamento da sobredosagem de trazodona deve ser baseado no seguinte:

Devem ser monitoradas a pressão arterial, o pulso e a saturação de oxigênio;

Caso ocorra hipotensão grave, deve-se considerar o uso de drogas inotrópicas, por exemplo, dopamina ou dobutamina;

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 ingestão;

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);

O paciente deve ser observado 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

Registro: 1.0118.0633

Responsável Técnico: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP nº 39.282

Produzido por:

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - ACRAF SpA

Via Vecchia Del Pinocchio, 22 – 60131

Ancona - Itália

Importado e Registrado 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 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DE RECEITA

Inseris_com rev lib prol_VPS_v.04

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/12/2025.



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
17/12/2025	-	Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	150 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10;
							5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar? Dizeres legais	VPS	300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10; 300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30.
10/12/2024	1686216/24-6	Notificação de alteração de texto de bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento ? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e quanto tempo posso guardar este medicamento ? 6. Como devo	VP	150 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10; 300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10; 300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS

							usar este medicamento ? Dizeres Legais		PVC/PVDC OPC X 30.
							5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar? Dizeres legais	VPS	
14/12/2022	5049941/22-9	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 COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10; 300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10;
							5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 30.
15/10/2021	4073372/21-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/02/2016	1275061/16-1	Registro de forma farmacêutica nova no País	26/04/2021	TODOS OS ITENS	VP / VPS	150 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10; 300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10; 300 MG COM REV LIB PROL 24 H CT BL AL PLAS PVC/PVDC OPC X 10;

									30.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----

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.

CONFIDENCIAL