

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trittico Prolong 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Trittico Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Trittico Prolong 150 mg

Jedna tableta obsahuje trazodoni hydrochloridum 150 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík méně než 1 mmol v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.

Trittico Prolong 300 mg

Jedna tableta obsahuje trazodoni hydrochloridum 300 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: sodík méně než 1 mmol v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku:

Trittico Prolong 150 mg jsou žlutobéžové potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Trittico Prolong 300 mg jsou béžvooranžové potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresí různé etiologie u dospělých pacientů, včetně typů provázených:

- anxiétou
- poruchami spánku
- sexuální dysfunkcí neorganického původu

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Počáteční dávka 150 mg/den může být zvýšena o 75 mg/den (polovina tablety s obsahem 150 mg) každé tři dny (to znamená, že čtvrtého dne terapie je dosaženo dávky 225 mg/den) až do maximální dávky 300 mg/den.

V některých případech lze počáteční dávku snížit na 75 mg/den (polovina tablety s obsahem 150 mg) a progresivně dávku zvyšovat o 75 mg/den (polovina tablety s obsahem 150 mg) každé tři dny až do maximální dávky 300 mg/den.

Při léčbě depresí provázených sexuální dysfunkcí se podává 150 mg přípravku Trittico Prolong denně.

Náhlému vysazení léčby je třeba se vyhnout. Při ukončování léčby se má dávka postupně snižovat.

Starší a oslabení pacienti

Doporučená počáteční dávka u velmi starých nebo oslabených pacientů je snížena na 75 mg denně podávaná v jedné dávce večer před spaním (viz bod 4.4). Dávka může být postupně zvyšována, jak je popsáno u dospělých pacientů. Zvýšení dávky je nutné provádět pod dohledem lékaře, podle individuální snášenlivosti a účinnosti.

Pediatrická populace

Přípravek Trittico Prolong se nepodává dětem a dospívajícím do 18 let. Pro tuto skupinu pacientů nejsou k dispozici bezpečnostní údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Trazodon podléhá intenzivnímu jaternímu metabolismu, viz bod 5.2, a je spojován s hepatotoxickými účinky, viz bod 4.4 a bod 4.8. Proto je třeba s opatrností předepisovat přípravek pacientům s poruchou funkce jater, zejména pokud je porucha těžká. Je třeba zvážit monitorování jaterních funkcí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávkování není nutná, nicméně u pacientů s těžkou poruchou renální funkce je třeba podávat přípravek s opatrností (viz také bod 4.4 a bod 5.2).

Způsob podání

Tablety se užívají na lačno a zapijí se sklenicí vody, vždy jednou denně, večer.

Tablety lze rozpůlit, což umožňuje postupné úpravy dávkování.

Tablety se nesmí drtit či kousat, aby se zabezpečilo prodloužené uvolňování.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Intoxikace alkoholem nebo hypnotiky.

Akutní infarkt myokardu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pediatrická populace

Přípravek Trittico Prolong se nepodává dětem a dospívajícím do 18 let. K dispozici nejsou dlouhodobé údaje o bezpečnosti u dětí a dospívajících z hlediska růstu, dozrávání a kognitivního a behaviorálního vývoje.

V klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy bylo častěji než u placebo pozorováno sebevražedné chování (sebevražedný pokus a plánování sebevraždy) a hostilita (agresivita, nepřátelské chování a vztek).

Sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Aby se minimalizovalo riziko možných sebevražedných pokusů, obzvláště v počátcích terapie, je potřeba vždy předepisovat pouze omezená množství trazodonu.

Je nutné dávkovat s opatrností a pravidelně monitorovat pacienty v následujících případech:

- pacienti s epilepsií, zejména je třeba vyhnout se náhlému zvýšení nebo snížení dávky,
- pacienti s hepatálním nebo renálním onemocněním, zejména pokud je onemocnění závažné,
- pacienti s kardiálním onemocněním jako je angina pectoris, poruchy převodního systému nebo AV blok různého stupně a po nedávném infarktu myokardu,
- pacienti s hypertenzí,
- při poruchách močení, jako je hypertrofie prostaty, tyto potíže však nejsou předpokládány vzhledem k nízkému anticholinergnímu účinku trazodonu,
- akutní glaukom s uzavřeným úhlem, zvýšený nitrooční tlak, tyto potíže však nejsou předpokládány vzhledem k nízkému anticholinergnímu účinku trazodonu.

Pokud se u pacienta vyvine žloutenka, léčba trazodonem musí být přerušena.

Podávání antidepresiv pacientům se schizofrenií a dalšími psychotickými onemocněními může vést i ke zhoršení psychotických symptomů. Paranooidní myšlenky mohou být silnější. Během léčby maniodepresivní psychózy trazodonem se může depresivní fáze změnit v manickou. V tomto případě musí být léčba trazodonem zastavena.

Interakce typu serotoninového syndromu / neuroleptického maligního syndromu byly popsány v případě současného podávání dalších serotonergních látek, jako jsou jiná antidepresiva (např. tricyklická antidepresiva, SSRI, SNRI a inhibitory MAO) a neuroleptika. Neuroleptický maligní syndrom s fatálním koncem byl popsán při souběžném podávání s neuroleptiky, u nichž je však tento syndrom znám jako očekávaný nežádoucí účinek. Další informace viz body 4.5 a 4.8.

Agranulocytóza se může projevit jako příznaky podobné chřipce, bolest v krku a horečka. V těchto případech je doporučeno kontrolovat hematologické parametry.

U pacientů léčených trazodonem byla hlášena hypotenze, včetně ortostatické hypotenze a synkopy. Současné podávání trazodonu a antihypertenziv může vést k potřebě snížení dávek antihypertenziv.

Starší pacienti

Starší pacienti jsou častěji citlivější k antidepresivům, zejména u nich může častěji docházet k ortostatické hypotenzii, somnolenci a dalším anticholinergním účinkům trazodonu. Pozornost se má zaměřit na možnost aditivního účinku při současném užívání léků, jako jsou jiné psychotropní přípravky, antihypertenziva nebo pokud jsou přítomny rizikové faktory, jako jsou další současná onemocnění, která mohou zhoršit výše popsané reakce. Doporučuje se pacienta/ošetřující osobu informovat o možnosti těchto reakcí a pozorně sledovat, zda se u něj po zahájení léčby nebo před či po zvýšení dávky tyto reakce neobjeví.

Při ukončení léčby trazodonem, zejména po dlouhodobější léčbě, je doporučeno postupné snižování dávky, aby se zredukovaly možné abstinenční příznaky, jako je nauzea, bolest hlavy a malátnost.

Neexistují žádné důkazy, že by byl trazodon návykový.

Tak jako u jiných antidepresiv byly v průběhu léčby trazodonem velmi vzácně hlášeny případy prodloužení QT intervalu. Podávání trazodonu s dalšími přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, by mělo být pečlivě zváženo. Trazodon se má podávat s opatrností pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním včetně těch, které jsou spojeny s prodloužením QT intervalu.

Silné inhibitory CYP3A4 mohou způsobit zvýšení sérových hladin trazodonu. Další informace viz bod 4.5.

Tak jako ostatní léky s alfa-adrenolytickou aktivitou, i trazodon je velmi vzácně spojován s priapismem. Priapismus může být léčen intrakavernózní injekcí alfa-adrenergní látky, jako je epinefrin (adrenalin) nebo metaraminol. Jsou však zaznamenány i případy priapismu indukované trazodonem, které vyžadovaly chirurgickou intervenci nebo vedly k permanentní sexuální dysfunkci. Pokud se u pacienta objeví známky tohoto nežádoucího účinku, musí být léčba trazodonem ihned ukončena.

Interference s vyšetřením moči

Pokud je screening drog v moči prováděn metodou immunoassay, může zkřížená reaktivita metabolitu trazodonu meta-chlorofenylpiperazinu (m-CPP) se strukturálně podobným methyldioxymetamfetaminem (MDMA, extáze) vést k falešně pozitivnímu výsledku na amfetamin. V takovém případě se doporučuje nespolehat pouze na výsledky testů této metody, ale je vhodné potvrdit výsledky analýzou pomocí hmotnostní spektrometrie (MS) nebo kapalinové chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS).

Přípravek obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Obecně

Sedativní účinek antipsychotik, hypnotik, sedativ, anxiolytik a antihistaminik může být zvýšen, v těchto případech je doporučeno snížení dávky.

Metabolismus antidepresiv je vzhledem k účinkům na játra zrychlován perorálními kontraceptivy, fenytoinem, karbamazepinem a barbituráty. Cimetidin a některá antipsychotika metabolismus antidepresiv inhibují.

CYP3A4 inhibitory

In vitro provedené studie metabolismu léčivé látky naznačují možnost lékových interakcí při podávání trazodonu s inhibitory CYP3A4, jako je erythromycin, ketokonazol, itraconazol, ritonavir, indinavir a nefazodon. Je pravděpodobné, že inhibitory CYP3A4 mohou vést k podstatnému zvýšení plazmatických koncentrací trazodonu. To bylo potvrzeno v *in vivo* studiích na zdravých dobrovolnících, dávka ritonaviru 200 mg 2× denně zvýšila plazmatické hladiny trazodonu více než dvakrát, což vedlo k vyvolání nauzey, synkopy a hypotenze. Pokud je trazodon podáván se silným inhibitorem CYP3A4, má být zvážena nižší dávka trazodonu. Je však třeba, kdykoliv je to možné, se vyvarovat společného podávání trazodonu a silných CYP3A4 inhibitorů.

Karbamazepin

Souběžné podávání snižuje plazmatické koncentrace trazodonu. Společné podávání karbamazepinu v dávce 400 mg/den vedlo ke snížení plazmatické koncentrace trazodonu o 76 % a jeho aktivního metabolitu m-chlorofenylpiperazinu o 60 %. Pacienti mají být pečlivě monitorováni, aby se zajistilo zvýšení dávky, pokud je to zapotřebí.

Tricyklická antidepresiva

Kvůli riziku interakcí se tricyklická antidepresiva nemají podávat souběžně s trazodonom. Pozornost je třeba věnovat serotoninovému syndromu a kardiovaskulárním nežádoucím účinkům.

Fluoxetin

Vzácně byly hlášeny případy zvýšených plazmatických hladin trazodonu a nežádoucí účinky při současném podávání trazodonu a fluoxetinu, což je CYP1A2/2D6 inhibitor. Mechanismus této farmakokinetické interakce není úplně znám. Nelze vyloučit ani farmakodynamické interakce (serotoninový syndrom).

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

Ojedinele byly hlášeny možné interakce s inhibitory monoaminoxidázy. I když se někdy podávají obě léčiva současně, podávání trazodonu souběžně s IMAO, nebo během dvou týdnů po ukončení léčby těmito přípravky, není doporučeno. Podávání IMAO v průběhu jednoho týdne po ukončení léčby trazodonom není taktéž doporučeno.

Fenothiaziny

Při současném podávání s fenothiaziny, jako je chlorpromazin, flufenazin, levomepromazin a perfenazin, byla pozorována vážná ortostatická hypotenze.

Hypericum perforatum (třezalka tečkovaná)

Nežádoucí účinky mohou být častější, pokud je trazodon podáván spolu s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou).

Anestetika/myorelaxancia

Trazodon může zvýšit účinek myorelaxancií a těkavých anestetik, proto je třeba v těchto případech zvýšené opatrnosti.

Levodopa

Antidepresiva mohou zrychlovat metabolismus levodopy.

Warfarin

U pacientů souběžně užívajících trazodon a warfarin může dojít ke změnám protrombinového času.

Digoxin a fenytoin

Současné podávání s trazodonem může vést ke zvýšení sérových hladin digoxinu nebo fenytoinu. U těchto pacientů je třeba zvážit monitorování sérových hladin.

Další přípravky

Souběžné podávání trazodonu a léků prodlužujících QT interval může zvýšit riziko ventrikulární arytmie, včetně torsade de pointes. Léky prodlužující QT interval mají být společně s trazodonem podávány s opatrností.

Trazodon je velice slabý inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a nemění účinky tyraminu na krevní tlak, proto nejsou pravděpodobné interference s hypotenzivními účinky látek podobných guanethidinu. Studie na laboratorních zvířatech však ukazují, že trazodon může inhibovat většinu akutního účinku klonidinu. V případě dalších typů antihypertenziv musí být možnost potenciace zvážena, i když zatím nebyly žádné klinické interakce hlášeny.

Alkohol

Trazodon zvyšuje sedativní účinek alkoholu. Alkohol by neměl být v průběhu léčby trazodonem požíván.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané z omezeného počtu (< 200) těhotných žen vystavených účinkům trazodonu dokazují, že trazodon nemá žádné nežádoucí účinky na těhotenství nebo na zdraví plodu či novorozence. V současné době nejsou k dispozici žádné další relevantní epidemiologické údaje. Studie provedené na zvířatech prokázaly, že trazodon nemá žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj při podávání terapeutických dávek (viz bod 5.3). Pozornost má být věnována při předepisování přípravku těhotným ženám. Pokud je trazodon užíván až do porodu, novorozenci mají být monitorováni vzhledem k možným abstinenčním příznakům.

Kojení

Omezené údaje naznačují, že exkrece trazodonu do lidského mateřského mléka je nízká, hladiny aktivního metabolitu však nejsou známy. Z důvodu nedostatku dat má být při rozhodování, zda pokračovat nebo nepokračovat v kojení, nebo zda pokračovat/nepokračovat v léčbě trazodonem, vždy zvážen poměr risk/benefit kojení pro dítě a benefit léčby trazodonem pro kojící matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trittico Prolong má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti musí být poučeni, že nesmí řídit a obsluhovat stroje, pokud si nejsou jisti, že se u nich neprojevuje ospalost, sedace, závrať, stavy zmatenosti nebo rozmazané vidění.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby trazodonem nebo krátce po ukončení léčby byly hlášeny sebevražedné myšlenky či chování (viz bod 4.4).

Následující symptomy, které jsou běžně hlášeny v případech neléčené deprese, byly také hlášeny u pacientů léčených trazodonem.

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence výskytu: není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Krevní dyskrázie (včetně agranulocytózy, trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie a anemie)
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu
Poruchy metabolismu a výživy	Hyponatremie ¹ , snížení tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Sebevražedné myšlenky nebo chování ² , stavy zmatenosti, insomnie, dezorientace, mánie, úzkost, nervozita, agitovanost (příležitostně vedoucí až k deliriu), bludy, agresivní reakce, halucinace, noční můry, snížené libido, abstinenční příznaky
Poruchy nervového systému	Serotoninový syndrom, konvulze, neuroleptický maligní syndrom, ospalost, závrať, bolest hlavy, malátnost ³ , neklid, snížená pozornost, třes, rozmazané vidění, poruchy paměti, myoklonus, expresivní afázie, parestezie, dystonie, změny chuti
Srdeční poruchy	Kardiální arytmie ⁴ (včetně torsade de pointes, palpitací, předčasných ventrikulárních kontrakcí, ventrikulárních kupletů, ventrikulární tachykardie), bradykardie, tachykardie, poruchy EKG (prodloužení QT) ²
Cévní poruchy	Ortostatická hypotenze, hypertenze, synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nasální kongesce, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, průjem, dyspepsie, bolest břicha, gastroenteritida, zvýšená salivace, paralytický ileus
Poruchy jater a žlučových cest	Poruchy hepatálních funkcí (včetně žloutenky a hepatocelulárního poškození) ⁵ , intrahepatální cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka, pruritus, nadměrné pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest v končetinách a v zádech, myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Priapismus ⁶
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Slabost, otok, symptomy podobné chřipce, únava, bolest na hrudi, horečka
Vyšetření	Zvýšené hladiny jaterních enzymů

¹ U symptomatických pacientů má být monitorován stav tekutin a elektrolytů.

² Viz bod 4.4.

³ Trazodon je sedativní antidepresivum a ospalost či malátnost, která se někdy objeví v prvních dnech léčby, obvykle vymizí během pokračování terapie.

⁴ Studie provedené na zvířatech ukázaly, že trazodon je méně kardiotoxický než tricyklická antidepresiva, a klinické studie naznačují, že přípravek s menší pravděpodobností způsobuje kardiální arytmie u člověka. Klinické studie u pacientů s preexistujícím kardiálním onemocněním naznačují, že trazodon může být arytmogenní u některých osob v této skupině pacientů.

⁵ Vzácně byly hlášeny nežádoucí účinky na hepatální funkce, někdy závažného charakteru. Pokud se takové nežádoucí účinky objeví, léčba trazodonem musí být ihned přerušena.

⁶ Viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky předávkování zahrnují ospalost, závratě, nauzeu a zvracení. Ve vážnějších případech bylo hlášeno kóma, tachykardie, hypotenze, hyponatremie, konvulze a respirační selhání. Kardiální symptomy mohou zahrnovat i bradykardii, prodloužení QT intervalu a torsade de pointes. Symptomy se mohou objevit během 24 hodin, i později po předávkování.

Předávkování trazodonem v kombinaci s dalšími antidepresivy může vyvolat serotoninový syndrom.

Léčba předávkování

Specifické antidotum trazodonu není k dispozici. Během 1 hodiny po požití se má zvážit podání aktivního uhlí u dospělých, kteří požili více než 1 g trazodonu, nebo u dětí, které požily více než 150 mg trazodonu. Alternativně lze u dospělých do 1 hodiny od požití potenciálně život ohrožující dávky zvážit výplach žaludku.

Pacienti mají být pozorováni po nejméně 6 hodin od požití dávky (nebo 12 hodin v případě požití formy s řízeným uvolňováním). Monitorovat se má krevní tlak, puls a hodnotit hloubka bezvědomí podle GCS (Glasgow Coma Scale). Pokud je GCS sníženo, pak se má monitorovat saturace kyslíkem. Kardiální monitoring je vhodný u symptomatických pacientů.

Jednotlivé krátké křeče není nutno léčit. Časté nebo delší konvulze by měly být zvládnuty za pomoci intravenózně podaného diazepamem (0,1 – 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti) nebo lorazepamem (4 mg u dospělých a 0,05 mg/kg u dětí). Pokud toto opatření nekontroluje záchvaty, může být vhodná intravenózní infuze fenytoinu. Pokud je zapotřebí, je možné podat kyslík, korigovat poruchy acidobazické rovnováhy a homeostázu metabolitů.

V případě hypotenze a nadměrné sedace má být léčba symptomatická a podpůrná. Pokud těžká hypotenze přetrvává, je třeba zvážit použití inotropně působících látek, jako je dopamin nebo dobutamin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptika, antidepresiva, jiná antidepresiva ATC kód: N06AX05

Trazodon je triazolopyridinový derivát účinný v léčbě depresivních poruch včetně deprese spojené s úzkostí a s poruchou spánku a je charakterizován rychlým nástupem účinku (přibližně jeden týden).

Trazodon je antagonistou serotoninových 5-HT₂ receptorů a inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu. S blokadou postsynaptických 5-HT₂ receptorů je kromě antidepresivního účinku trazodonu spojován též účinek anxiolytický, zlepšení struktury spánku a kladný vliv na sexuální funkce. Navíc může trazodon působit jako agonista 5-HT_{1a} autoreceptorů. Trazodon také vykazuje alfa-adrenolytický účinek blokadou alfa-1-adrenergických receptorů. Nebyla prokázána jeho afinita k muskarinovým a dopaminergním receptorům. Trazodon (na rozdíl od většiny ostatních antidepresiv) pozitivně ovlivňuje strukturu spánku: zkracuje dobu usínání, prodlužuje celkovou dobu a hloubku spánku, nezkracuje REM fázi a prodlužuje REM latenci.

Na rozdíl od jiných psychotropních přípravků trazodon není kontraindikován u glaukomu a u poruch močových cest, nemá extrapyramidové účinky a nepotencuje adrenergní přenos, jelikož postrádá anticholinergní aktivitu. Trazodon nemá typický efekt tricyklických antidepresiv na srdeční činnost.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující tabulka uvádí farmakokinetické parametry trazodonu s prodlouženým uvolňováním po podání jednotlivé dávky 75 mg, 150 mg a 300 mg a po opakovaném podání dávky 300 mg (jednou denně do dosažení steady-state).

	75 mg (jednotlivá dávka)	150 mg (jednotlivá dávka)	300 mg (jednotlivá dávka)		300 mg (opakované podání)
C _{max} * (ng/ml)	294 (71,4)	531 (143)	1179 (583)	C _{max,ss} * (ng/ml)	1812 (620)
AUC _{0-∞} * (h·ng/ml)	8658 (2833)	16388 (5419)	30983 (12522)	AUC _{ss} * (h·ng/ml)	29131 (9931)
T _{max} ** (h)	8,00 (2,00-30,0)	6,00 (2,00-30,0)	7,00 (2,00-14,0)	T _{max} ** (h)	8,00 (3,00-16,0)

* průměr (standardní odchylka); ** medián (rozsah)

C_{max} = maximální plasmatická koncentrace; C_{max,ss} = max. plasmatická koncentrace při steady-state; AUC_{0-∞} = plocha pod křivkou od času 0 a extrapolovaná na nekonečno; AUC_{ss} = plocha pod křivkou při steady-state; T_{max} = čas pro dosažení maximální koncentrace

In vitro studie na lidských hepatálních mikrozomech ukazují, že je trazodon metabolizován převážně cytochromem P4503A4 (CYP3A4).

Po prvním podání se poločas trazodonu s prodlouženým uvolňováním pohybuje přibližně mezi 10 a 13 hodinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Subchronické studie byly provedeny u potkanů, králíků a psů a chronické studie u potkanů, psů a opic. Ve studiích na potkanech léčba způsobila hypertrofii hepatocytů a hladkého endoplasmatického retikula s následnou hepatomegalií. Tento účinek je následkem detoxifikačních mechanismů a nemůže být

interpretován jako patologická událost. Dále letální dávky způsobovaly účinky pozorované již u studií akutní toxicity. Odpovídající NOEL (dávka bez pozorovaného nepříznivého účinku) byla 30 mg/kg/den. Pouze u králíků byl depresivní účinek na CNS pozorován při relativní NOEL 50 mg/kg/den. U psů byly symptomy pozorované již při akutní intoxikaci zhoršené při opakovaném podávání a odpovídající NOEL byla 10 mg/kg/den. Opice se projeví jako odolnější než psi a došlo u nich pouze k farmakodynamickým poruchám. NOEL byla 20 mg/kg/den.

Reprodukční toxicita

Efekt na fertilitu nebyl pozorován u potkanů při dávkách až do výše 300 mg/kg/den. Studie teratogenity na potkanech ukázaly zvýšený embryoletální efekt pouze u dávek toxických pro mateřský organizmus (300 – 450 mg/kg/den). U králíků byly embryoletální účinky a ve vzácných případech kongenitální anomálie pozorovány jen při dávkách toxických pro matku (150 - 450 mg/kg/den). Trazodon přímo neovlivňuje embryo, což bylo prokázáno ve studiích průchodu trazodonu placentou: pouze zanedbatelné množství trazodonu bylo zjištěno v embryonálních tkáních a amniotické tekutině. Peri- a postnatální studie na potkanech prokázaly pouze snížený hmotnostní přírůstek mláďat při dávkách nad 30 mg/kg/den.

Mutagenita

Testy mutagenity *in vitro* (bakteriální buňky, V77 buňky čínských křečků, myší lymfomové buňky, chromosomální aberace CHO, CHL/IU buněk a lidské lymfocyty) a *in vivo* (mikronukleární test u myší a analýza chromosomální metafáze u potkanů) neukázaly žádný mutagenní účinek.

Kancerogenní potenciál

Studie provedené na myších a potkanech neprokázaly žádné riziko nádoru.

Hormonální účinky

Jednotlivé dávky přesahující 20 mg/kg podané intraperitoneálně samicím potkanů vyvolaly mírný vzestup hladin prolaktinu. Tento účinek vymizel během chronického podávání v potravě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trittico Prolong 150 mg

Jádro tablety

Hydroxypropylškrob-fosfát (granulovaný Contramid)

Hypromelosa

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry II 85F92421 žlutá (částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý)

Trittico Prolong 300 mg

Jádro tablety

Hydroxypropylškrob-fosfát (granulovaný Contramid)

Hypromelosa

Koloidní oxid křemičitý

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Potahová vrstva Opadry II 85F94306 růžová (částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastek, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

PVC/PVDC/Al blistr, krabička

Velikost balení

Trittico Prolong 150 mg: 10, 14, 20, 28, nebo 30 tablet s prodlouženým uvolňováním

Trittico Prolong 300 mg: 10, 14, 20, 28 nebo 30 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

150 mg: 30/140/14-C

300 mg: 30/141/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 3. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 9. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 11. 2020