

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRITTICO AC 75 mg tablety s řízeným uvolňováním
TRITTICO AC 150 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Trittico AC 75 mg

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje trazodoni hydrochloridum 75 mg, což odpovídá trazodonum 68,3 mg

Trittico AC 150 mg

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje trazodoni hydrochloridum 150 mg, což odpovídá trazodonum 136,6 mg

Pomocná látka se známým účinkem:
Přípravek obsahuje sacharózu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Popis přípravku

Trittico AC 75 mg: bílé až nažloutlé, bikonvexní tablety, oválného tobolekovitého tvaru, na každé straně tablety jsou dvě rýhy rozdělující tabletu na třetiny. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Trittico AC 150 mg: bílé až nažloutlé, bikonvexní tablety, oválného tobolekovitého tvaru, na každé straně tablety jsou dvě rýhy rozdělující tabletu na třetiny. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba depresivních poruch u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Obvykle se podává 75 – 150 mg/den v jedné dávce večer před spaním. Při nedostatečné klinické odpovědi lze dávku postupně navyšovat (každý 3.- 4. den o 50 mg) až do maximální dávky 300 mg/den rozděleně ve dvou dílčích dávkách. U hospitalizovaných pacientů se denní dávka může dále zvýšit až na 600 mg/den, podaných v rozdělených dávkách.

Po dosažení účinné dávky je klinická odpověď obvykle patrná během 1-2 týdnů. V případě pacientů, kteří nereagují, může být dávka zvýšena na doporučené maximum. Pokud nedojde k žádné odpovědi po 2-4 týdnech, léčba má být přerušena.

Po dosažení uspokojivé klinické odpovědi má být dávka udržována po dobu minimálně čtyř týdnů. Po tomto období lze obecně dávku postupně snižovat, např. na poloviční dávku, v závislosti na terapeutické odpovědi. Pacienti mají být udržováni na nejnižší účinné dávce a léčba má být pravidelně vyhodnocována, aby bylo možné určit pokračující potřebu udržovací léčby.

Je doporučeno pokračovat v léčbě, dokud pacient nebude bez příznaků po dobu čtyř až šesti měsíců. Aby se zabránilo abstinenčním příznakům, je potřeba vyhnout se náhlému přerušování léčby. Na konci léčby by měla být dávka postupně snižována.

Starší a oslabení pacienti

Doporučená dávka u velmi starých a oslabených pacientů je snížena na 75 – 100 mg denně podávaná buď rozděleně v několika dávkách, nebo v jedné dávce 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 snášenlivosti a účinnosti.

Jednorázové dávky větší než 100 mg nemají být těmto pacientům podávány. Překročení dávky vyšší než 300 mg/den se nepředpokládá.

Pediatrická populace

Přípravek Trittico AC nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let věku. 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 podávat přípravek pacientům s poruchami funkce jater, zejména u těžké poruchy funkce jater. Je třeba zvážit monitorování jaterních funkcí.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Způsob podání

Léčbu je vhodné začít podáním přípravku večer. Léčivý přípravek lze podávat bez ohledu na jídlo. Tablety mohou být rozděleny na tři stejné části, což umožňuje postupné zvyšování dávky v závislosti na závažnosti onemocnění, tělesné hmotnosti, věku a celkovém stavu pacienta.

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 AC nemá být podáván 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 antidepresivou bylo častěji než u placebo pozorováno sebevražedné chování (sebevražedný pokus a plánování sebevraždy) a hostilita (agresivita, nepřátelské chování a vztek).

Starší pacienti

Starší pacienti jsou častěji citlivější k antidepresivům, zejména u nich může častěji docházet k ortostatické hypotenzi, 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/pečovatele informovat o možnosti těchto reakcí a pozorně sledovat, zda se u něj po zahájení léčby nebo před či po zvýšení dávky tyto reakce neobjeví.

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 stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti 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 u dospělých s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivou. 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.

Schizofrenie a další psychotická onemocnění

Podávání antidepresiv pacientům se schizofrenií a dalšími psychotickými onemocněními může vést ke zhoršení psychotických symptomů. Paranoidní myšlenky mohou být intenzivnější. Během léčby bipolární afektivní poruchy trazodonem se může depresivní fáze změnit v manickou. V tomto případě musí být léčba trazodonem zastavena.

Serotoninový syndrom / maligní neuroleptický syndrom

Interakce typu serotoninového syndromu / maligního neuroleptického syndromu byly popsány v případě současného podávání dalších serotonergních látek jako jsou jiná antidepresiva (např. tricyklická

antidepresiva, SSRI, SNRI a inhibitory MAO) a neuroleptika. Maligní neuroleptický syndrom s fatálním zakončením byl popsán při souběžném podávání s neuroleptiky, u nichž je však tento syndrom znám jako očekávaný nežádoucí účinek. Viz bod 4.5 a 4.8.

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, nedávný infarkt myokardu, poruchy převodního systému jako je AV blok různého stupně, arytmie, vrozený syndrom dlouhého QT intervalu nebo bradykardie,
- pacienti s hypokalemií nebo hypomagnezemií; nerovnováha těchto elektrolytů zvyšuje riziko maligních arytmií a má být upravena před zahájením léčby trazodonem,
- pacienti s hyperthyreoidismem,
- 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.
- pacienti užívající serotonergní látky, jako je trazodon, současně s antikoagulancii a/nebo antiagregancii a pacienti se známou tendencí ke krvácení.

Porucha jaterních funkcí

Během užívání trazodonu byly hlášeny závažné, potenciálně fatální, jaterní poruchy (viz bod 4.8). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili lékařům příznaky, jako je astenie, anorexie, nauzea, zvracení, bolest břicha nebo ikterus. Okamžitě je nutno provést vyšetření včetně klinického vyšetření a biologického posouzení funkce jater a je nutno zvážit ukončení léčby trazodonem. Pokud se u pacienta vyvine žloutenka, léčba trazodonem musí být přerušena.

Agranulocytóza

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

Hypotenze

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

Prodloužení QT intervalu

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 prodloužují QT interval, má být pečlivě zváženo. Trazodon má být podáván s opatrností pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním včetně těch, které jsou spojeny s prodloužením QT intervalu.

Inhibitory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 mohou způsobit zvýšení sérových hladin trazodonu (viz bod 4.5).

Alfa-adrenolytická aktivita a priapismus

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 adrenalin nebo metaraminol. Jsou však zaznamenány i případy priapismu indukované trazodonem, které vyžadovaly

chirurgickou intervencí nebo vedly k permanentní sexuální dysfunkci. Pokud se u pacienta projeví známky tohoto nežádoucího účinku, musí být léčba trazodonem ihned ukončena.

Interference s vyšetřením moči

Pokud je screening drog/léků v moči prováděn metodou zvanou immunoassay, může zkřížená reaktivita metabolitu trazodonu meta-chlorofenylpiperazinu (m-CPP) se strukturně podobným methylenedioxyamfetaminem (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).

Ukončování léčby

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.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

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 dvojnásobně, 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 se vyvarovat společnému podávání trazodonu a silných CYP3A4 inhibitorů, kdekoli je to možné.

Karbamazepin

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

Tricyklická antidepresiva

Kvůli riziku interakcí by tricyklická antidepresiva neměla být podávána souběžně s trazodonem. 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 trazodonem není taktéž doporučeno.

Fenothiaziny

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

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

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

Anestetika/myorelaxancia

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

Levodopa

Antidepressiva mohou zrychlovat metabolismus levodopy.

Perorální antikoagulancia a/nebo antiagregancia

Vzácně byly hlášeny pozměněné antikoagulační funkce (laboratorní hodnoty a/nebo klinické známky a příznaky). Současné podávání s trazodonem může zvýšit riziko krvácení.

Digoxin a fenytoin

Současné podávání s trazodonem může vést ke zvýšení sérových hladin digoxinu a fenytoinu. U pacientů se souběžnou léčbou je třeba zvážit monitorování sérových hladin.

Další léčiva

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 hlášeny žádné klinické interakce.

Alkohol

Trazodon zvyšuje sedativní účinek alkoholu. Alkohol nemá být v průběhu léčby trazodonem konzumován.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Data získaná od 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 žádná další relevantní epidemiologická data. 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 v terapeutických dávkách (viz bod 5.3).

Pozornost by měla být věnována při podávání léku těhotným ženám. Pokud je trazodon užíván až do porodu, novorozenci mají být monitorováni vzhledem k možným abstinčním příznakům.

Kojení

Omezené údaje naznačují, že exkrece trazodonu do lidského mateřského mléka je nízká, hladiny aktivního metabolitu však nejsou známy. Z důvodu nedostatku dat by měl 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.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu na fertilitu u člověka. U potkanů trazodon narušil samčí fertilitu (viz bod 5.3). Význam tohoto nálezu pro člověka není znám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trazodon má mírné nebo střední účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, že nemají 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 známa (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Krevní dyskrázie (včetně agranulocytózy, trombocytopenie, eozinofilie, leukopenie a anemie)
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu
Poruchy metabolismu a výživy	Hyponatrémie ¹ , pokles tělesné hmotnosti, anorexie, zvýšená chuť k jídlu, nárůst tělesné hmotnosti

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

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence výskytu není známa (z dostupných údajů nelze určit)
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, závratě, bolest hlavy, malátnost ³ , sedace, neklid, snížená pozornost, třes, rozmazané vidění, poruchy paměti, myoklonus, expresivní afázie, parestázie, 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 žaludku, gastroenteritida, zvýšená tvorba slin, paralytický ileus
Poruchy jater a žlučových cest	Poruchy hepatálních funkcí (včetně žloutenky a hepatocelulárního poškození) ⁵ , intrahepatální cholestáza, závažné hepatální poruchy jako je hepatitida/fulminantní hepatitida, potenciálně fatální jaterní selhání
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	Poruchy močení, močová inkontinence, retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Priapismus ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Slabost, otok, symptomy podobné chřipce, únava, bolest v hrudi, horečka
Vyšetření	Zvýšené hladiny jaterních enzymů

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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 méně pravděpodobně způsobuje kardiální arytmie u člověka. Klinické studie u pacientů s pre-existujícím 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.

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

Příznaky předávkování

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při předávkování zahrnují ospalost, závratě, nauzeu a zvracení. Ve vážnějších případech bylo hlášeno kóma, tachykardie, hypotenze, hyponatrémie, 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. Podání aktivního uhlí má být zváženo u dospělých, kteří požili více než 1 g trazodonu, nebo u dětí, které požily více než 150 mg trazodonu – během 1 hodiny po požití. Alternativně lze zvážit výplach žaludku u dospělých do 1 hodiny od požití potenciálně život ohrožující dávky.

Pacienti mají být sledováni po dobu nejméně 6 hodin od požití dávky (nebo 12 hodin v případě požití formy s řízeným uvolňováním). Monitorován má být krevní tlak, puls a GCS (*Glasgow Coma Scale*). Pokud je GCS snížen, pak by měla být monitorována saturace kyslíkem. Kardiální monitoring je vhodný u symptomatických pacientů.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Trazodon je triazolopyridinový derivát účinný v léčbě depresivních poruch, včetně depresí spojených s úzkostí a poruchami spánku a je charakterizován rychlým nástupem účinku (přibližně 1-2 týdny).

Trazodon je antagonistou serotoninových 5-HT₂ receptorů a inhibítozem zpětného vychytávání serotoninu.

Polysomnografické studie provedené u pacientů s depresí a nespavostí prokázaly, že léčba trazodonem normalizuje architekturu spánku, která je u pacientů s depresí obecně pozměněna.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absopce

Trazodon se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu. Po podání jednotlivé perorální dávky 75 mg trazodonu s řízeným uvolňováním je C_{max} kolem 0,7 $\mu\text{g/ml}$ dosaženo při t_{max} 4 hodiny po podání a AUC je kolem 8 $\mu\text{g/ml/hod}$.

Po podání jednotlivé perorální dávky 150 mg trazodonu s řízeným uvolňováním je C_{max} kolem 1,2 $\mu\text{g/ml}$ dosaženo při t_{max} 4 hodiny po podání. AUC je asi 18 $\mu\text{g/ml/hod}$.

Distribuce

Trazodon se volně distribuuje v různých tkáních a orgánech, jako jsou játra, ledviny, slinivka a nadledviny. Nachází se také v mozku v koncentracích podobných nebo vyšších než ty, které byly zjištěny v krvi. V krvi je vázán na bílkoviny.

Biotransformace

Trazodon je stejně jako ostatní základní látky metabolizován především oxidačními a hydrolytickými reakcemi. Hydrolytická reakce, která produkuje kyselinu oxytriazolpyridin-propionovou, zanechává m-chlorfenylpiperazin (m-CPP) jako zbývající fragment. Tvorba m-CPP z trazodonu koreluje s aktivitou cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) v lidských jaterních mikrosomech. Není ale známo, že by trazodon významně inhiboval izoenzymový systém cytochromu P450.

Eliminace

Trazodon je převážně vylučován močí, téměř výhradně ve formě svých metabolitů. Eliminace je dvoufázová s poločasem asi 12 hodin.

Starší pacienti

Po dávce 100 mg trazodonu došlo přibližně k dvojnásobnému prodloužení poločasu terminální fáze a významně vyšším plazmatickým koncentracím trazodonu (vyjádřeno jako AUC) u 10 subjektů ve věku 65 až 74 let ve srovnání s 12 subjekty ve věku 23 až 30 let. Pravděpodobně dochází ke snížení jaterního metabolismu trazodonu souvisejícímu s věkem.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že trazodon je rozsáhle metabolizován v játrech, je třeba postupovat s opatrností při předepisování pacientům s poruchou funkce jater, zejména v případech závažné poruchy funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

Trazodon se vylučuje močí. Při předepisování pacientům se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba postupovat s opatrností (viz také body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Testy akutní i chronické toxicity na různých druzích laboratorních zvířat prokázaly, že trazodon je velmi dobře tolerován.

Akutní toxicita

LD₅₀ při perorálním podání byla 610 mg/kg u myši, 486 mg/kg u potkanů a 560 mg/kg u králíků. Byly pozorovány sedace, salivace, ptóza víček a klonické křeče.

Toxicita po opakovaném podávání

Subchronické studie byly provedeny u potkanů, králíků a psů a chronické studie u potkanů, psů a opic. Ve studiích u potkanů 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 a vývojová toxicita

Nedávno publikovaná studie na potkanech poukazuje na snížení koncentrace a motility spermií spolu s významným zvýšením procenta abnormalit spermií v závislosti na dávce ve skupinách léčených trazodonem. Tyto nálezy byly doprovázeny celkovou degenerací varlat, poškozením DNA spermií a hormonálními změnami. Ačkoli význam těchto zjištění pro člověka není znám, tyto výsledky mohou potenciálně vést ke zhoršení kvality spermatu.

Ve studii embryofetálního vývoje bylo pozorováno zvýšení embryofetální mortality a retardace růstu plodu (opožděná osifikace) u potkanů a králíků v dávkách toxických pro matku 150 mg/kg/den nebo vyšších.

Peri- a postnatální studie u potkanů v dávce 300 mg/kg vykazovala sníženou porodní hmotnost a sníženou hmotnost při odstavení u mláďat.

Mutagenita

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

Kancerogenní potenciál

Studie provedené na myších a potkanech neprokázaly žádné kancerogenní riziko.

Antigenita

Trazodon nemá antigenní účinky.

Kardiotoxicita

Kardiovaskulární účinky trazodonu byly zkoumány na potkanech, morčatech, kočkách a psech. Bylo prokázáno, že trazodon nemá téměř žádný kardiotoxický účinek, neboť nebyly zjištěny žádné změny EKG při nehypotensivních dávkách.

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.

Léková závislost

Dvě studie prováděné u potkanů vyloučily potenciální lékovou závislost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Karnaubský vosk
Povidon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

Al/PVC blistr, krabička

Obsah balení

Trittico AC 75 mg: 30, 45 nebo 90 tablet s řízeným uvolňováním

Trittico AC 150 mg: 20, 45, 60 nebo 90 tablet s řízeným uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý 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. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Trittico AC 75 mg: 30/504/99-C

Trittico AC 150 mg: 30/505/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 8. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 5. 2023