

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trittico 75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Trittico 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trittico 75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta vsebuje 75 mg trazodonijevega klorida.

Trittico 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta vsebuje 150 mg trazodonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem z dvema zarezama, deljiva na 3 dele.
Bele do rumenobeke bikonveksne tablete z obliko pastil z dvema zarezama na obeh straneh.
Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Depresivne motnje z anksioznostjo ali brez nje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba zdravila je omejena na odrasle bolnike.

Odmerjanje

Zdravljenje je treba začeti z enkratnim dnevnim odmerkom zvečer in nato odmerek dnevno povečevati, kakor predpiše zdravnik.

Odrasli:

Zdravilo je treba dajati v enkratnem odmerku od 75 do 150 mg na dan zvečer pred spanjem. Odmerek se nato lahko poveča do 300 mg na dan v dveh ločenih odmerkih. Pri hospitaliziranih bolnikih se odmerek lahko poveča do 600 mg na dan v dveh ločenih odmerkih.

Starostniki:

Za starostnike ali slabotne bolnike je priporočeni začetni odmerek zmanjšan na 100 mg na dan, razdeljen na več odmerkov ali v obliki enkratnega odmerka zvečer (glejte poglavje 4.4). Odmerek je možno pod zdravniškim nadzorom postopno povečati, kot je navedeno pri odmerjanju za odrasle, odvisno od prenašanja zdravila in učinkovitosti. Na splošno se je treba pri teh bolnikih izogibati enkratnim odmerkom večjim od 100 mg. Malo verjetno je, da bo potrebno preseči odmerek 300 mg na dan.

Pri starostnikih mora zdravnik odmerke prilagajati previdno in se odločiti ali dati najmanjši priporočeni odmerek.

Pediatrična populacija

Uporaba trazodona pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti.

Okvara jeter:

Trazodon se v večji meri presnavlja v jetrih, glejte poglavje 5.2, in ga tudi povezujejo s hepatotoksičnostjo, glejte poglavji 4.4 in 4.8. Zaradi tega je pri predpisovanju zdravila bolnikom z okvaro jeter, zlasti tistim s hudo okvaro jeter, potrebna previdnost. Razmisliti je treba o periodičnem spremljanju delovanja jeter.

Okvara ledvic:

Prilagoditev odmerka običajno ni potrebna, vendar je potrebna previdnost kadar se zdravilo predpiše bolnikom s hudo okvaro ledvic (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Tablete z zarezo je možno razdeliti na tri dele. Tako je omogočeno postopno povečevanje odmerkov, odvisno od resnosti bolezni, telesne mase, starosti in splošnega stanja bolnika.

Zdravilo Trittico se sme jemati na prazen želodec ali po obroku (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje naj poteka v terapevtskih ciklih, ki trajajo najmanj en mesec.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino in katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zastrupitev z alkoholom in zastrupitev s hipnotiki.

Akutni miokardni infarkt.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pediatrična populacija

Zdravilo Trittico se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. V kliničnih študijah, ki so vključevale otroke in mladostnike zdravljene z antidepressivi, so pogosteje opazili samomorilsko vedenje (načrtovanje in poskus samomora) in sovražnost (napadalnost, nasprotovano vedenje in jeza) kot v skupini, ki je prejela placebo. Poleg tega podatkov o dolgoročni varnosti uporabe pri otrocih in mladostnikih, ki se nanašajo na rast, dozorevanje ter kognitivni in vedenjski razvoj, ni na voljo.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepressivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepressivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da se takšni simptomi pojavijo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Da bi zmanjšali morebitno tveganje za poskuse samomora, je treba še posebej na začetku zdravljenja vsakič posebej predpisati le omejene količine trazodona.

Pri naslednjih skupinah bolnikov sta priporočljiva previdnost pri odmerjanju in reden nadzor:

- bolniki z epilepsijo; izogibati se je treba nenadnemu povečanju ali zmanjšanju odmerka,
- bolniki z okvaro jeter ali ledvic, še posebej v primeru hude okvare,
- bolniki z boleznimi srca, kot so angina pectoris, motnje prevodnosti ali atrioventrikularni bloki različnih stopenj, nedavni miokardni infarkt
- hipertiroidizem,
- motnje v izločanju urina, kot je hipertrofija prostate, čeprav težav ni pričakovati, ker je antiholinergični učinek trazodona majhen,
- akutni glavkom zaprtega zakotja, povečan intraokularni tlak, čeprav večjih sprememb ni pričakovati, ker je antiholinergični učinek trazodona majhen.

V primeru, da se pri bolniku pojavi zlatenica je treba z zdravljenjem prekiniti.

Uporaba antidepresivov lahko pri bolnikih s shizofrenijo ali drugimi psihozami privede do možnega poslabšanja simptomov psihoze. Paranoične misli se lahko stopnjujejo. Med zdravljenjem s trazodonom lahko pride do spremembe v fazi depresije; manično depresivna psihoza se lahko spremeni v fazo manije. V tem primeru je treba zdravljenje s trazodonom ustaviti.

Opisane so bile interakcije v smislu serotoninskega sindroma/malignega nevroleptičnega sindroma v primeru sočasne uporabe drugih serotoninergično delujočih učinkovin, kot so drugi antidepresivi (npr. triciklični antidepresivi, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in zaviralci monoaminoksidaze (MAO)) ter nevroleptiki. O malignem nevroleptičnem sindromu s smrtnim izidom so poročali v primerih sočasnega dajanja z nevroleptiki, pri katerih je ta sindrom znan možen neželeni učinek. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.5 in 4.8.

Ker se agranulocitoza lahko klinično izraža z gripi podobnimi simptomi, vnetim grlom in vročino je v teh primerih priporočljivo preveriti krvno sliko.

Pri bolnikih, ki so jemali trazodon so poročali o hipotenziji, vključno z ortostatsko hipotenzijo in sinkopo. Sočasna uporaba antihipertenzivnih zdravil in trazodona bo morda zahtevala zmanjšanje odmerka antihipertenzivnega zdravila.

Pri starejših bolnikih se lahko pogosteje pojavijo ortostatska hipotenzija, somnolenca in drugi antiholinergični učinki trazodona. Skrbno pozornost je treba nameniti možnosti aditivnih učinkov ob sočasnem jemanju zdravil kot so drugi psihotropiki ali antihipertenzivi ali v prisotnosti faktorjev tveganja kot je druga sočasna bolezen in lahko poslabša te reakcije. Priporočljivo je bolnika/skrbnika obvestiti o možnosti teh reakcij in skrbno spremljati te učinke ob začetku zdravljenja, pred in po titraciji odmerka.

Po zdravljenju s trazodonom, še posebej po daljšem zdravljenju, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerkov, da bi zmanjšali pojavnost odtegnitvenih simptomov, kot so navzea, glavobol in slabo počutje.

Ni dokazov, da bi trazodonijev klorid povzročal odvisnost.

Tako kot pri drugih antidepresivih, so tudi pri uporabi trazodona zelo redko poročali o primerih podaljšanja intervala Q-T. Pri predpisovanju trazodona skupaj z zdravili, za katera se ve, da podaljšujejo interval Q-T je treba biti previden. Trazodon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, vključno z boleznimi, ki so v povezavi s podaljšanjem intervala Q-T.

Močni zaviralci CYP3A4 lahko vodijo v povečanje serumskih koncentracij trazodona. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.5.

Tako kot druga zdravila z alfa adrenolitičnim delovanjem, so tudi trazodon zelo redko povezali s priapizmom. To lahko zdravimo z intrakavernozno injekcijo alfa-adrenergične učinkovine, kot sta adrenalin ali metaraminol. Vseeno pa so poročali tudi o s trazodonom povzročenim priapizmom, ki je zahteval kirurški poseg ali pa je povzročil trajno spolno disfunkcijo. Bolniki pri katerih se pojavi sum na to neželeno reakcijo morajo takoj prenehati z jemanjem trazodona.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki jemljejo serotonergične učinkovine, kot je trazodon, sočasno z antikoagulanti in/ali zaviralci agregacije trombocitov in pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam.

Vpliv na preiskave urina

Kadar se za presejalno določanje drog v urinu uporabljajo imunski testi, navzkrižno delovanje presnovka trazodona, metaklorofenilpiperazina (m-CPP), s strukturno podobnim metilendioksimetamfetaminom (MDMA, ekstazijem) lahko povzroči lažno pozitivne rezultate za amfetamin. V takih primerih je priporočljivo, da se odločitev ne sprejme samo na podlagi »domnevno pozitivnih« rezultatov presejalnih imunskih testov, pač pa naj se opravi potrditvena analiza z masno spektrometrijo (MS) ali pa naj se uporabi tekočinska kromatografija s tandemsko masno spektrometrijo (LC-MS/MS).

Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Splošno: Sedativni učinki antipsihotikov, hipnotikov, sedativov, anksiolitikov in antihistaminikov so lahko okrepljeni. V takih primerih je priporočljivo zmanjšati odmerek.

Presnova antidepressivov je pospešena zaradi učinkov, ki jih imajo kontraceptivi, fenitoin, karbamazepin in barbiturati na jetra. Cimetidin in nekateri drugi antipsihotiki zavirajo presnovo antidepressivov.

Zaviralci CYP3A4:

In vitro študije presnove kažejo, da obstaja možnost interakcij trazodona z močnimi zaviralci CYP3A4 kot so eritromicin, ketokonazol, itrakonozol, ritonavir, indinavir in nefazodon. Verjetno je, da močni zaviralci CYP3A4 lahko povzročijo bistveno povečanje plazemske koncentracije trazodona. V *in vivo* študijah pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 200 mg ritonavirja 2-krat dnevno, je bilo potrjeno, da se plazemska koncentracija trazodona poveča za več kot dvakrat, kar je povzročilo navzeo, sinkopo in hipotenzijo.

Ob uporabi trazodona skupaj z močnim zaviralcem CYP3A4 je treba razmisliti o manjšem odmerku trazodona.

Kadar je mogoče, se je treba izogniti sočasni uporabi trazodona in močnih zaviralcev CYP3A4.

Karbamazepin: Sočasna uporaba povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije trazodona. Sočasna uporaba 400 mg karbamazepina dnevno je povzročila zmanjšanje plazemskih koncentracij trazodona za 76 % in njegovega aktivnega presnovka m-klorofenilpiperazina za 60 %. Bolnike je treba skrbno nadzorovati in se prepričati ali je treba odmerek trazodona povečati.

Triciklični antidepressivi: Sočasni uporabi se je treba zaradi tveganja za pojav interakcij izogibati. Pozornost je potrebna glede pojava serotoninskega sindroma in neželenih učinkov na srčno-žilni sistem.

Fluoksetin: Poročali so o redkih primerih povečanja plazemskih ravni trazodona in neželenih učinkov, kadar je bil trazodon uporabljen v kombinaciji s fluoksetinom, zaviralcem CYP1A2/2D6. Mehanizem farmakokinetične interakcije ni popolnoma razumljen. Farmakodinamične interakcije (serotoninskega sindroma) ni mogoče izključiti.

Zaviralci monoaminoooksidaze: Občasno so bile opažene interakcije z zaviralci monoaminoooksidaze (zaviralci MAO). Čeprav nekateri zdravniki predpisujejo te učinkovine sočasno, uporaba trazodona sočasno z zaviralci MAO, ali manj kot 2 tedna od prenehanja jemanja zaviralcev MAO, ni priporočljiva. Prav tako ni priporočljivo začeti z jemanjem zaviralcev MAO en teden po prenehanju zdravljenja s trazodonom.

Fenotiazini: Pri sočasni uporabi fenotiazinov, kot so npr. klorpromazin, flufenazin, levomepromazin ali perfenazin so poročali o hudi ortostatski hipotenziji.

Anestetiki/mišični relaksanti: Trazodonijev klorid lahko poveča učinek mišičnih relaksantov in hlapljivih anestetikov. V takih primerih je potrebna previdnost.

Alkohol: Trazodon okrepi sedativne učinke alkohola. Med zdravljenjem s trazodonom se je treba izogibati uživanju alkohola.

Levodopa: Antidepresivi lahko pospešijo presnovo levodope.

Drugi:

Sočasna uporaba trazodona in zdravil, ki podaljšujejo interval Q-T lahko poveča tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, vključno s *torsade de pointes*. Pri sočasni uporabi trazodona in teh zdravil je potrebna previdnost.

Trazodon je zelo šibak zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in ne spremeni odziva krvnega tlaka na tiramin, zato je malo verjetno, da bi prišlo do oviranja hipotenzivnega delovanja gvanetidinu podobnih spojin. Vseeno pa študije na laboratorijskih živalih kažejo, da trazodon lahko zavre večino akutnih učinkov klonidina. V primeru jemanja drugih antihipertenzivov je treba upoštevati možnost okrepitev učinka, čeprav o kliničnih interakcijah niso poročali.

Pri sočasnem jemanju trazodona in pripravkov, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* se lahko neželeni učinki pojavljajo pogosteje.

Peroralni antikoagulantni (npr. varfarin) in/ali zaviralci agregacije trombocitov: redko so poročali o spremenjenih antikoagulantnih funkcijah (laboratorijske vrednosti in/ali klinični znaki in simptomi) s povečano krvavitvijo.

Sočasna uporaba trazodona lahko poveča serumske vrednosti digoksina ali fenitoina. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o spremljanju serumskih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki pridobljeni na omejenem številu (< 200) nosečnic, ki so bile izpostavljene trazodonu, ne kažejo na neželene učinke trazodona na nosečnost ali na zdravje plodu/novorojenca. Do danes ni na voljo drugih relevantnih epidemioloških podatkov. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive učinke na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj otroka po rojstvu pri jemanju terapevtskih odmerkov (glejte poglavje 5.3).

Previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila nosečnicam. Kadar se trazodon uporablja do poroda je treba novorojenca nadzorovati za primer pojava odtegnitvenih simptomov.

Dojenje

Omejeno število podatkov kaže, da je izločanje trazodona v mleko pri doječih materah nizko, vendar količine aktivnega presnovka niso znane. Glede na majhno število podatkov je treba odločitev o tem, ali z dojenjem nadaljevati/prekiniti ali nadaljevati/prekiniti zdravljenje s trazodonom, sprejeti na podlagi upoštevanja koristi, ki jih ima dojenje za otroka in koristi, ki jih ima zdravljenje s trazodonom za mater.

Plodnost

V predkliničnih študijah ni dokazov o učinku klinično pomembnih odmerkov trazodona na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

Ni kliničnih podatkov o vplivu trazodona na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Trazodon ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti glede tveganj za vožnjo ali upravljanje strojev dokler niso prepričani, da se pri njih ni pojavila zaspanost, sedacija, omotica, zmedenost ali zamegljen vid.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem ali zgodaj po prenehanju zdravljenja s trazodonom so bili opisani primeri samomorilnega razmišljanja in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

Naslednji simptomi, o nekaterih izmed njih so pogosto poročali v primerih nezdravljene depresije, so bili zabeleženi tudi pri bolnikih, ki so se zdravili s trazodonom.

MedDRA razdelitev glede na organske sisteme	neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
bolezni krvi in limfatičnega sistema	krvne diskrazije (vključno z agranulocitozo, trombocitopenijo, eozinofilijo, levkopenijo in anemijo)
bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije
bolezni endokrinega sistema	sindrom nepravilnega izločanja antidiuretičnega hormona
presnovne in prehranske motnje	hiponatriemija ¹ , hujšanje, anoreksija, povečan apetit
psihiatrične motnje	samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ² , stanja zmedenosti, nespečnost, dezorientacija, manija, anksioznost, živčnost, agitacija (le redko se lahko poslabša do delirija), blodnja, agresivno reagiranje, halucinacije, nočne more, zmanjšana spolna sla, odtegnitveni sindrom
bolezni živčevja	serotoninski sindrom, konvulzije, nevroleptični maligni sindrom, omotica, vrtoglavica, glavobol, zaspanost ³ , vznemirjenost, zmanjšana zbranost, tremor, zamegljen vid, motnje spomina, mioklonus, ekspresivna afazija, parestezije, distonija, motnje okusa
srčne bolezni	srčne aritmije ⁴ (vključno s torsade de pointes, palpitacijami, prezgodnjimi kontrakcijami ventriklov, ventrikularni kupleti, ventrikularna tahikardija), bradikardija, tahikardija, nenormalnosti EKG (podaljšanje intervala Q-T)
žilne bolezni	ortostatska hipotenzija, hipertenzija, sinkopa
bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazalna kongestija, dispneja
bolezni prebavil	navzea, bruhanje, driska, suha usta, konstipacija, dispepsija, trebušne bolečine, gastroenteritis, povečano slinjenje, paralitični ileus
bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nepравilnosti v delovanju jeter (vključno z zlatenico in poškodbo hepatocelularnega tkiva) ⁵ , intrahepatična holestaza
bolezni kože in podkožja	kožni izpuščaji, pruritus, hiperhidroza

MedDRA razdelitev glede na organske sisteme	neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu, mialgija, artralgija
bolezni sečil	motnje mikcije, urinska inkontinenca, zastajanje urina
motnje reprodukcije in dojk	priapizem ⁶
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	telesna šibkost, edem, gripi podobni simptomi, utrujenost, bolečine v prsih, povišana telesna temperatura
preiskave	povečane vrednosti jetrnih encimov

¹Stanje tekočin in elektrolitov je treba spremljati pri bolnikih s simptomi.

²Glejte tudi poglavje 4.4.

³Trazodon je antidepresiv s sedativnimi lastnostmi, ki lahko v prvih dneh zdravljenja povzroči zaspanost. Ta običajno izgine med nadaljevanjem zdravljenja.

⁴Študije na živalih so pokazale, da je trazodon manj kardiotoksičen kot triciklični antidepresivi, klinične študije pa kažejo, da je tudi manj verjetno, da bi zdravilo povzročilo pojav srčnih aritmij pri ljudeh. Klinične študije pri ljudeh z obstoječo boleznijo srca kažejo, da lahko trazodon povzroči pojav aritmij pri nekaterih bolnikih iz te populacije.

⁵O neželenih učinkih, včasih tudi resnih, ki vplivajo na delovanje jeter so poročali redko. V primeru pojava takih neželenih učinkov je treba zdravljenje takoj prekiniti.

⁶Glejte tudi poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Značilnosti zastrupitve

Najpogosteje poročane reakcije pri zaužitju prevelikega odmerka so vključevale zaspanost, omotico, navzeo in bruhanje. V resnejših primerih so poročali o komi, tahikardiji, hipotenziji, hiponatriemiji, konvulzijah in odpovedi dihanja. Učinki na srce lahko vključujejo bradikardijo, podaljšanje intervala Q-T in *torsade de pointes*. Simptomi se po zaužitju prevelikega odmerka lahko pokažejo v 24 urah ali kasneje.

Preveliki odmerki trazodona v kombinaciji z drugimi antidepresivi lahko povzročijo serotoniniski sindrom.

Ukrepi

Specifičnega antidota ni. Pri odraslih, ki so zaužili več kot 1 g trazodona ali pri otrocih, ki so zaužili več kot 150 mg trazodona je treba razmisliti o uporabi aktivnega oglja v obdobju ene ure po pojavu prvih znakov zaužitja prevelikega odmerka. Druga možnost, pri odraslih, ki se jo lahko upošteva, je izpiranje želodca v času do 1 ure po zaužitju potencialno življenje ogrožajočega prevelikega odmerka.

Bolnika je treba opazovati še najmanj 6 ur po zaužitju (ali 12 ur po zaužitju farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem). Spremljati je treba krvni tlak, srčni utrip in oceniti stanje zavesti po lestvici Glasgow Coma Scale (GCS). Če se ocena po GCS zmanjša, je treba spremljati nasičenost s kisikom. Pri bolnikih s simptomi je primerno spremljati delovanje srca.

Posamične kratkotrajne konvulzije ne potrebujejo zdravljenja. Pogoste ali dolgotrajne konvulzije se nadzoruje z intravenskim dajanjem diazepam (0,1-0,3 mg/kg telesne mase) ali lorazepam (4 mg pri odraslih in 0,05 mg/kg pri otrocih). Če ti ukrepi krčev ne nadzorujejo, lahko koristi intravenska infuzija fenitoina. Treba je poskrbeti za oskrbo s kisikom in uravnati motnje kislinsko-baznega ravnovesja ter presnovne motnje, kot je potrebno.

V primeru hipotenzije in prekomerne sedacije naj bo zdravljenje simptomatsko in podporno. Če izrazita hipotenzija ne mine, je smiselna uporaba inotropov, npr. dopamina ali dobutamina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi
Oznaka ATC: N06AX05

Mehanizem delovanja

Trazodon je derivat triazolopiridina in je učinkovit pri zdravljenju depresivnih motenj (vključno z depresijo v povezavi z anksioznostjo) in motenj spanja. Učinek nastopi približno teden dni po začetku jemanja.

Trazodon je zaviralec ponovnega privzema serotonina in antagonist 5-HT₂ receptorjev, katerih aktivnost se v splošnem povezuje z nespečnostjo, anksioznostjo, psihomotoričnim nemiro in spremembami spolne funkcije.

Klinična učinkovitost in varnost

Za razliko od ostalih psihotropnih zdravil, trazodon ni kontraindiciran pri glavkomu in motnjah v delovanju urinarnega trakta. Trazodon nima ekstrapiramidalnih učinkov in ne potencira adrenergičnega prenosa, in ker nima antiholinergičnega delovanja, nima učinkov na srčno funkcijo, ki je značilna za triciklične antidepresive.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg trazodona v obliki tablete s podaljšanim sproščanjem je bila največja plazemska koncentracija (C_{max}) 0,7 µl/ml dosežena v 4 urah (T_{max}) po zaužitju in površina pod krivuljo plazemskih koncentracij (AUC) približno 8 µl/ml/h. Po enkratnem peroralnem odmerku 150 mg trazodona v obliki tablete s podaljšanim sproščanjem je bila C_{max} 1,2 µl/ml dosežena v 4 urah (T_{max}) po zaužitju in AUC približno 18 µl/ml/h.

Študija interakcije s hrano ni pokazala signifikantnih sprememb C_{max} in AUC pri jemanju zdravila Trittico tablete s podaljšanim sproščanjem na prazen želodec ali po obroku (glejte poglavje 4.2).

In vitro študije na humanih jetrnih mikrosomih kažejo, da se trazodon v glavnem presnavlja s pomočjo citokroma P450 3A4 (CYP3A4).

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 75 mg oziroma 150 mg trazodona v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je bila razpolovna doba približno 12 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka: LD₅₀ trazodona po peroralni uporabi znaša 610 mg/kg pri miših, 486 mg/kg pri podganah in 560 mg/kg pri kuncih. Ob tem so bili opaženi pojavi sedacije, slinjenja, povešenosti vek in kloničnih konvulzij.

Toksičnost ponavljajočih odmerkov: študije subkronične toksičnosti so bile opravljena na podganah, kuncih in psih; študije kronične toksičnosti pa na podganah, psih in opicah. Vrednost peroralnih odmerkov so bile med 15 in 450 mg/kg/dan pri podganah, med 15 in 100 mg/kg/dan pri kuncih, med 3 in 100 mg/kg/dan pri psih in med 20 in 80 mg/kg/dan pri opicah. Študije na podganah so pokazale pojav hipertrofije hepatocitov in gladkega endoplazemskega retikuluma, s posledično hepatomegalijo. Ta učinek je posledica mehanizmov razstrupljanja in ga ni moč interpretirati kot patološki dogodek. Poleg tega so se pri smrtnih odmerkih prav tako pojavila stanja, ki so bila opažena pri študijah akutne toksičnosti. Vrednost NOEL (no Observed Adverse Effect Level) je bila 30 mg/kg/dan. Pri kuncih so ugotavljali vpliv na osrednji živčni sistem, pri čemer je relativna vrednost NOEL znašala 50 mg/kg/dan. Študije na psih so pokazale, da so se simptomi, značilni za akutno toksičnost, pri večkratnem jemanju še poslabšali; NOEL vrednost je znašala 10 mg/kg/dan. Študije na opicah so pokazale manjšo dovzetnost kot pri psih, kjer je prišlo le do farmakodinamskih motenj. Vrednost NOEL je bila 20 mg/kg/dan.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja: Odmerki do 300 mg/kg/dan pri podganah niso imeli vpliva na razmnoževanje. Študije teratogenosti na podganah so pokazale več smrti zarodkov, pri za mater toksičnih odmerkih (300-450 mg/kg/dan). Pri kuncih so opazili umiranje zarodkov in redke pojave prirojenih anomalij pri za mater toksičnih odmerkih (150-450 mg/kg/dan). Pomanjkanje podatkov o neposrednih učinkih trazodona na zarodek je dopolnjeno s študijami o prehajanju trazodona preko placente pri podganah. Ugotovljene so bile zanemarljive koncentracije zdravila v tkivih zarodka in amnijski tekočini. Študije v obporodnem in poporodnem obdobju so pri podganah pokazale zmanjšano pridobivanje telesne mase mladičev pri odmerkih večjih od 30 mg/kg/dan.

Mutagenost: *In vitro* testi mutagenosti (na bakterijskih celicah, V77 celicah kitajskega hrčka, limfnih celicah glodalcev, kromosomskih aberacijah CHO, CHL/IU celic in humanih limfocitih in *in vivo* testi mutagenosti (mikrojedrni test pri miših in analiza kromosomske metafaze pri podganah) niso pokazali mutagenih učinkov.

Karcinogenost: Študije na miših in podganah niso pokazale možne nevarnosti za nastanek tumorjev.

Antigenske lastnosti: Trazodon nima antigenske aktivnosti.

Kardiotoksičnost: Učinek trazodona na kardiovaskularni sistem so preučevali na podganah, morskih prašičkih, mačkah in psih. Izkazalo se je, da je učinkovina skoraj popolnoma brez kardiotoksičnega delovanja, saj so ECG zapisi ostali nespremenjeni pri odmerkih, ki niso povzročili nastanka hipotenzije.

Hormonalni učinki: Dajanje odmerkov, večjih od 20 mg/kg, je pri podganah ženskega spola zmerno zvečalo vrednosti prolaktina. Učinek je izginil po večkratnem odmerjanju.

Odvisnost: V dveh študijah na podganah so izključili možnost nastanka odvisnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
povidon
karnauba vosek (E903)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trittico 75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla z 2 pretisnima omotoma iz PVC/aluminija po 15 tablet.

Trittico 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla z 2 pretisnima omotoma iz PVC/aluminija po 10 tablet, škatla z 1 pretisnim omotom iz PVC/aluminija po 20 tablet, škatla s 6 pretisnimi omoti iz PVC/aluminija po 10 tablet ali škatla s 3 pretisnimi omoti iz PVC/aluminija po 20 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco – A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rim
Italija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01572/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 12. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 30. 1. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 3. 2024