

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Trittico[®] retard, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: trazodon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 150 mg trazodon-hidrohlorida što odgovara 136,6 mg trazodona.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: saharoza.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Bele do žućkasto-bele, bikonveksne, izdužene tablete, sa po dve podeone linije sa obe strane.

Tableta se može podeliti na 3 jednake doze (po 50 mg).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Depresivni poremećaji sa ili bez anksioznosti.

4.2. Doziranje i način primene

Lek je namenjen samo za upotrebu kod odraslih.

Tablete se mogu podeliti na tri dela, što omogućava postepeno povećanje doze, zavisno od težine bolesti, telesne mase, godina i opšteg stanja pacijenta.

Preporučljivo je započeti terapijski ciklus primenom leka uveče, s postepenim povećanjem dnevne doze.

Lek Trittico retard tablete sa produženim oslobađanjem se mogu uzeti na prazan želudac ili nakon obroka (videti odeljak 5.2.).

Lek se primenjuje u terapijskim ciklusima koji traju najmanje mesec dana.

Odrasli:

Doza od 75 – 150 mg dnevno, primenjena kao pojedinačna doza uveče pre odlaska na spavanje. Doza se može povećati do 300 mg dnevno, podeljeno u dve doze. Hospitalizovanim pacijentima doza se može povećavati do 600 mg dnevno, podeljeno na više doza.

Stariji pacijenti:

Preporučena početna doza za starije i slabe pacijente u lošem opštem stanju je 100 mg dnevno, podeljeno u više doza ili kao jedna doza uveče (videti odeljak 4.4). Doza se može postepeno povećavati pod lekarskim nadzorom, kao što je opisano u doziranju za odrasle, u zavisnosti od podnošljivosti i efikasnosti leka. Uopšteno, pojedinačne doze veće od 100 mg kod ovakvih pacijenata treba izbegavati. Malo je verovatno da će biti potrebna doze iznad 300 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija:

Upotreba trazodona se ne preporučuje kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina zbog nedostatka podataka o bezbednosti primene.

Oštećenje funkcije jetre:

Trazodon podleže intenzivnom metabolizmu u jetri (videti odeljak 5.2), a takođe je povezan sa hepatotoksičnošću (videti odeljke 4.4. i 4.8). Zbog toga, potreban je oprez kada se lek propisuje pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre, posebno u slučajevima teškog oštećenja funkcije jetre. Razmotriti potrebu za periodičnim praćenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega:

Uglavnom nije potrebno prilagođavati dozu, ali je potreban oprez kod propisivanja leka pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navednih u odeljku 6.1.

Intoksikacija alkoholom i intoksikacija hipnoticima.

Akutni infarkt miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upotreba kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina

Trazodon se ne sme propisivati za lečenje dece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim studijama sa decom i adolescentima suicidalno ponašanje (pokušaji ili planiranje samoubistva) i neprijateljsko ponašanje (suštinska agresivnost, konfrontacija sa drugima, bes) su primećeni češće kod ispitanika koji su lečeni antidepresivima u poređenju sa onima koji su primali placebo. Pored toga, nema podataka o bezbednosti dugotrajne upotrebe trazodona kod dece i adolescenata a koji se odnose na rast, sazrevanje, kognitivni i bihejvioralni razvoj.

Suicidalne misli/ suicidalno ponašanje ili kliničko pogoršanje

Depresivno ponašanje je udruženo sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicidalnog ponašanja (događaji povezani sa pokušajem samoubistva). Ovaj povećan rizik postoji sve dok ne nastupi znatno poboljšanje simptoma depresije.

S obzirom na to da do poboljšanja simptoma depresije ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja (ili više) od početka terapije, pacijente treba pažljivo pratiti do pojave poboljšanja. Prema opštem kliničkom iskustvu rizik od suicida se može povećati u ranom stadijumu oporavka.

Pacijente sa događajima povezanim sa suicidom u anamnezi ili one koji su i pre početka lečenja imali suicidalne ideje i pokušaje suicida i poznato je da se nalaze pod povećanim rizikom od suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva, potrebno pažljivo pratiti tokom terapije. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih studija upotrebe antidepresivnih lekova kod psihijatrijskih poremećaja kod osoba mlađih od 25 godina, ukazuje na postojanje povećanog rizika od suicidalnog ponašanja u grupi koja je primenjivala antidepresive u poređenju sa placebo grupom.

Neophodno je pažljivo praćenje pacijenata, naročito onih sa povećanim rizikom i naročito tokom započinjanja terapije i tokom promena doziranja. Pacijenti (i njihovi staratelji) treba da budu obavešteni da treba da obrate posebnu pažnju u slučaju bilo kakvog kliničkog pogoršanja, pojave suicidalnih pokušaja ili misli ili bilo kakvih promena u ponašanju. Potrebno je odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć ukoliko se ovi simptomi pojave.

Da bi se smanjio mogući rizik za pokušaj samoubistva, naročito na početku terapije, pacijentu treba propisivati samo ograničene količine trazodona.

Pažljivo prilagođavanje doze i redovno praćenje pacijenata se preporučuje kod sledećih stanja:

- epilepsija, posebno izbegavati nagle promene doziranja (povećanje/smanjenje doze),
- oštećenje funkcije jetre ili bubrega, naročito ako je oštećenje teško,

- srčana oboljenja kao što su angina pektoris, poremećaj sprovođenja ili AV blok različitog stepena, nedavni infarkt miokarda,
- hipertireoza,
- poremećaji mokrenja, npr. zbog hipertrofije prostate,
- akutni glaukom zatvorenog ugla i povećani intraokularni pritisak, iako ne treba očekivati veće promene s obzirom na slabo antiholinergičko dejstvo trazodona.

U slučaju da pacijent dobije žuticu, obavezno prekinuti terapiju trazodonom.

Primena antidepresiva kod pacijenata obolelih od šizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja može dovesti do pogoršanja psihotičnih simptoma. Paranoidne misli mogu biti intenzivirane. Za vreme terapije trazodonom depresivna faza manično – depresivne psihoze može preći u maničnu. Tada je neophodno prekinuti terapiju trazodonom.

Serotoninski sindrom i neuroleptički maligni sindrom se mogu javiti kao posledica istovremene upotrebe sa drugim serotonergičkim lekovima, drugim antidepresivima (npr. triciklični antidepresivi, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina i MAO inhibitori) i neurolepticima. Zabeleženi su slučajevi neuroleptičkog malignog sindroma sa smrtnim ishodom pri istovremenoj primeni sa neurolepticima koji ovaj sindrom imaju kao moguće neželjeno dejstvo (videti odeljke 4.5 i 4.8).

S obzirom na to da agranulocitoza može imati simptome slične influenci, praćene zapaljenjem i bolom grla i groznicom-povišenom telesnom temperaturom, preporučljivo je uraditi laboratorijske analize krvi.

Hipotenzija, uključujući posturalnu hipotenziju i sinkopu, zabeležena je kod pacijenata na terapiji trazodonom. Prilikom istovremene upotrebe trazodona i antihipertenziva može biti potrebno smanjenje doze antihipertenziva.

Dodatni oprez se savetuje kod pacijenata koji uz serotonergičke lekove, poput trazodona, istovremeno uzimaju antikoagulantne lekove i/ili inhibitore agregacije trombocita kao i kod pacijenata sa poznatom sklonošću ka krvarenju.

Stariji pacijenti:

Stariji pacijenti su često osetljiviji na dejstva antidepresiva, naročito se kod njih češće javljaju posturalna hipotenzija, somnolencija i druga antiholinergička dejstva trazodona.

Potrebno je pažljivo razmotriti mogućnost aditivnog efekta pri istovremenoj upotrebi sa drugim psihotropnim lekovima i antihipertenzivima kao i u slučaju kada su prisutni drugi faktori rizika kao što je komorbiditet, koji mogu pogoršati ove reakcije.

Potrebno je upoznati pacijente ili njihove staratelje da su takve reakcije moguće i pažljivo pratiti da se ne pojave nakon započinjanja terapije kao i pre ili posle povećanja doze leka.

Nakon završetka terapije trazodonom, naročito ukoliko je ona bila dugotrajna, preporučuje se postepeno smanjivanje doze do potpunog prestanka uzimanja leka. Tako se smanjuje mogućnost za pojavu apstinencijalnih simptoma (mučnina, glavobolja, slabost).

Nema dokaza da trazodon-hidrohlorid izaziva zavisnost.

Kao i kod drugih antidepresivnih lekova, veoma retko su pri upotrebi trazodona zabeleženi slučajevi produženja QT intervala. Preporučuje se oprez kada se trazodon propisuje u kombinaciji sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval. Potreban je oprez prilikom propisivanja leka trazodon kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima uključujući i ona povezana sa produženjem QT intervala.

Snažni inhibitori CYP3A4 mogu dovesti do povećanja koncentracije trazodona u plazmi (videti odeljak 4.5).

Kao i drugi alfa-adrenalički lekovi i trazodon se veoma retko, vezuje za pojavu priapizma. U takvim slučajevima se može primeniti i intrakavernozna injekcija alfa adrenergičkog agensa (adrenalin ili metaraminol). Međutim, zabeležene su i pojave priapizma izazvanog trazodonom kada je bila neophodna

hirurška intervencija ili su izazvale trajnu seksualnu disfunkciju. Pacijenti kod kojih se javi ova neželjena reakcija treba odmah da prekinu terapiju trazodonom.

Interferencija prilikom analiza urina

U slučajevima kada se imunotestovi koriste za ispitivanje urina na prisustvo droga, unakrsna reaktivnost metabolita trazodona – meta-hlorofenilpiperazina (m-CPP) sa strukturno sličnim metilendioksimetamfetaminom (MDMA, ekstazi) može dovesti do lažno pozitivnog rezultata na amfetamin. U ovim slučajevima se preporučuje potvrđivanje rezultata masenom spektrometrijom (MS).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Trittico retard sadrži saharozu.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukoza-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Opšte

Trazodon može povećati sedativna dejstva antipsihotika, hipnotika, sedativa, anksiolitika i antihistaminika; u tim slučajevima se preporučuje smanjenje doze leka.

Oralni kontraceptivi, fenitoin, karbamazepin i barbiturati svojim hepatičkim dejstvom ubrzavaju metabolizam antidepresiva.

Cimetidin i neki antipsihotici usporavaju metabolizam antidepresiva.

Inhibitori CYP3A4

In vitro metaboličke studije su pokazale da postoji mogućnost eventualnih interakcija kada se lek trazodon primenjuje sa inhibitorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4), kao što su eritromicin, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir i nefazodon. Inhibitori CYP3A4 mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije trazodona u plazmi. U *in vivo* studijama na zdravim ispitanicima je potvrđeno da ritonavir u dozi od 200 mg, primenjen dva puta dnevno, povećava koncentraciju trazodona u plazmi više od dva puta, što dovodi do mučnine, sinkope i hipotenzije. Zbog toga, ukoliko se trazodon uzima istovremeno sa potentnim inhibitorima CYP3A4 treba razmotriti primenu manje doze trazodona.

Međutim, istovremenu primenu trazodona i potentnog inhibitora CYP3A4 ukoliko je moguće treba izbegavati.

Karbamazepin

Karbamazepin smanjuje koncentraciju trazodona u plazmi pri istovremenoj upotrebi. Istovremena upotreba karbamazepina 400 mg dnevno je dovela do smanjenja koncentracije trazodona u plazmi i njegovog aktivnog metabolita m-hlorofenilpiperazina od 76% odnosno 60%. Pacijente koji istovremeno uzimaju trazodon i karbamazepin je potrebno pažljivo pratiti i ukoliko je potrebno, povećati dozu trazodona.

Triciklični antidepresivi

Izbegavati istovremenu primenu zbog moguće interakcije. Serotoninski sindrom i kardiovaskularna neželjena dejstva se mogu javiti u slučaju istovremene primene.

Fluoksetin

Prilikom istovremene primene sa fluoksetinom, CYP1A2/2D6 inhibitorom, u retkim slučajevima može doći do povećanja koncentracije trazodona u plazmi i neželjenih efekata. Nije potpuno razjašnjen mehanizam farmakokinetičke interakcije. Ne može se isključiti ni farmakodinamska interakcija (serotoninski sindrom).

MAO inhibitori

Povremeno su prijavljene interakcije sa inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI). Ne preporučuje se istovremena primena trazodona i inhibitora monoamino oksidaze (MAOI), kao ni u roku od dve nedelje nakon prestanka njihove primene, iako ih neki lekari propisuju u kombinaciji. Ne preporučuje se upotreba MAO inhibitora tokom prve nedelje po prestanku terapije trazodonom.

Fenotiazini

Teška posturalna hipotenzija se javlja prilikom istovremene upotrebe sa fenotiazinima (hlorpromazin, flufenazin, levomepromazin, perfenazin).

Anestetici i miorelaksansi

Trazodon hidroklorid povećava dejstvo miorelaksanasa i inhalacionih anestetika. Preporučuje se oprez prilikom istovremene primene.

Alkohol

Trazodon pojačava sedativno dejstvo alkohola. Uzimanje alkohola se ne preporučuje za vreme terapije.

Levodopa

Antidepresivi mogu ubrzati metabolizam levodope.

Ostali lekovi

Istovremena upotreba trazodona sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval može povećati rizik za pojavu ventrikularnih aritmija, uključujući *Torsades des Pointes*. Potreban je oprez kada se ovi lekovi propisuju istovremeno sa trazodonom.

Pošto je trazodon veoma slab inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina i ne menja dejstvo tiramina na krvni pritisak, nije verovatan njegov uticaj na hipotenzivni efekat jedinjenja sličnim gvanetidinu.

Međutim, studije na laboratorijskim životinjama su pokazale da trazodon može da inhibira gotovo sva akutna dejstva klonidina.

U slučaju primene drugih grupa antihipertenzivnih lekova, iako nisu opisane kliničke interakcije, potrebno je razmotriti mogućnost potencijacije.

Neželjena dejstva mogu biti češća ako se trazodon primenjuje sa preparatima koji sadrže kantaron.

Pri istovremenoj primeni sa oralnim antikoagulansima i/ili inhibitorima agregacije trombocita retko su prijavljene izmenjene antikoagulantne funkcije (laboratorijske vrednosti i/ili klinički znaci i simptomi) sa povećanim krvarenjem.

Pri istovremenoj primeni varfarina sa trazodonom, prijavljivane su promene u protrombinskom vremenu.

Istovremena upotreba trazodona sa digoksinom ili fenitoinom može dovesti do povećanja koncentracije tih lekova u serumu, zbog čega je potrebno njihovo redovno praćenje kod ovih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ograničeni podaci (< 200) o izloženosti leku tokom trudnoće ukazuju da trazodon nema neželjena dejstva na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorođenčeta. Za sada ne postoje drugi relevantni epidemiološki podaci o ovom uticaju. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj u terapijskim dozama (videti odeljak 5.3).

Potreban je oprez pri propisivanju ovog leka trudnicama. Kada se trazodon uzima do porođaja, treba pratiti novorođenče zbog mogućnosti pojave apstinencijalnih simptoma

Dojenje

Ograničeni podaci, pokazuju da je izlučivanje trazodona u majčino mleko neznatno, ali je nivo aktivnih metabolita nepoznat. Zbog nedovoljno podataka, odluku da li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju trazodonom, treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije trazodonom za ženu.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Trazodon ima neznatan ili umeren uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na rizike kod upravljanja vozilima i rukovanja mašinama ukoliko osećaju pospanost, sedaciju, vrtoglavicu, konfuziju ili imaju zamućen vid.

4.8. Neželjena dejstva

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja za vreme terapije trazodonom ili neposredno nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.4).

Sledeća neželjena dejstva, od kojih se neka javljaju i kod nelečene depresije, su prijavljena pri upotrebi trazodona:

Klasa sistema organa	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Krvne diskrazije (uključujući agranulocitozu, trombocitopeniju, eozinofiliju, leukopeniju i anemiju)
Poremećaji imunskog sistema	Alergijske reakcije
Endokrini poremećaji	Sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiponatremija ¹ , smanjenje telesne mase, anoreksija, povećan apetit
Psihijatrijski poremećaji	Suicidalne misli ili suicidalno ponašanje ² , stanje konfuzije, nesanica, dezorijentacija, manija, anksioznost, nervoza, agitacija (samo ponekad prelazi u delirijum), delirijum, agresivno ponašanje, halucinacije, noćne more, smanjen libido, apstinencijalni sindrom
Poremećaji nervnog sistema	Serotoninski sindrom, konvulzije, neuroleptički maligni sindrom, vrtoglavica, vertigo, glavobolja, pospanost ³ , nemir, smanjena pažnja, tremor, zamućen vid, poremećaj memorije, mioklonus, ekspresivna afazija, parestezija, distonija, izmenjeno čulo ukusa
Kardiološki poremećaji	Srčane aritmije ⁴ (uključujući <i>Torsade de Pointes</i> , palpitacije, prevremene ventrikularne kontrakcije, ventrikularne kuplete, ventrikularnu tahikardiju), bradikardija, tahikardija, promene na EKG-u (produženje QT intervala) ²
Vaskularni poremećaji	Posturalna hipotenzija, hipertenzija, sinkopa
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	Nazalna kongestija, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje, suva usta, konstipacija, dijareja, dispepsija, bol u želucu, gastroenteritis, pojačana salivacija, paralitični ileus
Hepatobilijarni poremećaji	Nepravilna funkcija jetre (uključujući žuticu i hepatocelularno oštećenje) ⁵ , intrahepatička holestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritus, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u ekstremitetima, bol u leđima, mijalgija, artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaji mokrenja, urinarna inkontinencija, retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema i	Prijapizam ⁶

Klasa sistema organa	Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
dojki	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Slabost, edem, simptomi slični influenci, malaksalost, bol u grudima, groznica-povišena telesna temperatura
Ispitivanja	Povećane vrednosti enzima jetre

1 Kod simptomatičnih pacijenata potrebno je pratiti status telesnih tečnosti i elektrolita.

2 Videti odeljak 4.4.

3 Trazodon je sedativni antidepresiv i pospanost koja se prvih dana može javiti obično nestaje nastavkom terapije

4 Studije na životinjama su pokazale da je trazodon manje kardiotoksičan od tricikličkih antidepresiva, a kliničke studije da izaziva manje aritmija kod ljudi. Kliničke studije sprovedene na pacijentima sa već postojećim kardiološkim oboljenjem ukazuju da trazodon kod nekih može izazvati aritmije.

5 Retko su prijavljena neželjena dejstva na funkciju jetre, uključujući i veoma teška.

6 Videti odeljak 4.4.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Karakteristike toksičnosti

Najčešće prijavljene reakcije predoziranja su uključivale pospanost, vrtoglavicu, mučninu i povraćanje.

U ozbiljnijim slučajevima javlja se koma, tahikardija, hipotenzija, hiponatremija, konvulzije i respiratorna insuficijencija.

Srčani poremećaji obuhvataju bradikardiju, produženje QT intervala i "*torsades de pointes*". Simptomi se mogu javiti u roku od 24 sata ili više nakon predoziranja. Predoziranje trazodonom u kombinaciji sa drugim antidepresivima može izazvati serotoninški sindrom.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot za trazodon. Aktivni ugalj treba primeniti kod odraslih koji su uneli više od 1g trazodona ili kod dece koja su unela više od 150 mg trazodona u roku od 1 sata od pojave simptoma. Alternativno, kod odraslih, ispiranje želuca se može razmatrati u roku od 1 sata nakon potencijalno po život opasnog predoziranja.

Potrebno je praćenje najmanje 12 sati posle predoziranja. Potrebno je praćenje krvnog pritiska, pulsa i Glazgov koma skale (engl. *Glasgow Coma Scale*, GCS). Ukoliko je GCS mali, potrebno je pratiti zasićenost kiseonikom. Kod simptomatičnih pacijenata potrebno je praćenje srčane funkcije.

Pojava pojedinačnih i kratkih konvulzija ne zahteva terapiju. U slučaju češće ili produžene pojave konvulzija, primeniti intravenski diazepam (0,1-0,3 mg/kg telesne mase) ili lorazepam (4 mg kod odraslih i 0,05 mg/kg kod dece). Ukoliko ove mere ne regulišu napade konvulzije, može se primeniti fenitoin intravenskom infuzijom. Ako je potrebno dati kiseonik, korigovati kiselinsko-bazne i metaboličke poremećaje.

U slučaju hipotenzije i izrazite sedacije, primeniti simptomatsku terapiju. U slučaju ozbiljne hipotenzije primeniti inotropne lekove (dobutamin ili dopamin).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici, ostali antidepresivi

ATC šifra: N06AX05

Trazodon je derivat triazolopiridina koji je efikasan u terapiji depresivnih poremećaja, uključujući i depresiju povezanu sa anksioznošću i poremećajem spavanja a karakteriše se brzim početkom delovanja (približno nedelju dana).

Trazodon je inhibitor preuzimanja serotonina i antagonist 5-HT₂ receptora čija aktivacija je često povezana sa insomnijom, anksioznošću, psihomotorom agitacijom i promenama u seksualnoj funkciji.

Za razliku od ostalih psihotropnih lekova, trazodon nije kontraindikovano kod pacijenata sa glaukomom i poremećajima urinarnog trakta, nema ekstrapiramidalna dejstva i ne potencira adrenergičku transmisiju; zbog toga što nema antiholinergičku aktivnost, trazodon nema tipične efekte tricikličnih antidepresiva na srčanu funkciju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primene jedne oralne doze od 75 mg trazodona u obliku tablete sa produženim oslobađanjem, vrednost C_{max} od oko 0,7 mikrogram/mL se dostiže 4 sata (T_{max}) nakon primene, a vrednost PIK je oko 8 mikrogram/mL/h. Nakon uzimanja jedne oralne doze od 150 mg trazodona u obliku tablete sa produženim oslobađanjem, vrednost C_{max} od oko 1,2 mikrogram/mL se dostiže 4 sata (T_{max}) nakon primene. Poluvreme eliminacije je oko 12 sati i vrednost PIK je oko 18 mikrogram/mL/h.

Studija interakcije sa hranom nije pokazala značajne promene u vrednostima C_{max} i PIK kada se lek Trittico retard tablete sa produženim oslobađanjem uzimaju na prazan želudac ili posle obroka (videti odeljak 4.2).

U *In vitro* studijama sprovedenim na mikrozomima jetre kod ljudi pokazano je da se trazodon uglavnom metaboliše putem citohromom P4503A4 (CYP3A4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost: LD₅₀ trazodona nakon oralne primene je 610 mg/kg kod miševa, 486 mg/kg kod pacova i 560 mg/kg kod kunića. Primećeni efekti su se sastojali od sedacije, salivacije, palpebralne ptoze i kloničnih konvulzija.

Toksičnost ponovljenih doza: Studije subhronične toksičnosti su sprovedene na pacovima, kunićima i psima, a studije hronične toksičnosti na pacovima, psima i majmunima. Primenjene oralne doze bile su u opsegu:

- između 15 i 450 mg/kg/dan kod pacova;
- između 15 i 100 mg/kg/dan kod kunića;
- između 3 i 100 mg/kg/dan kod pasa;
- između 20 i 80 mg/kg/dan kod majmuna.

U studijama sprovedenim na pacovima, primena leka dovela je do hipertrofije hepatocita i glatkog endoplazmatskog retikuluma sa posledičnom hepatomegalijom. Ovakvo dejstvo je posledica mehanizma detoksikacije i ne može se tumačiti kao patološki događaj. Pored toga, letalne doze su izazvale efekte koji su već primećeni u studijama akutne toksičnosti.

Doza pri kojoj nisu uočena neželjena dejstva (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) bila je 30 mg/kg/dan. Kod kunića, primećena su samo depresivna dejstva na CNS pri NOAEL od 50 mg/kg/. Kod pasa, simptomi koji su već zabeleženi pri akutnoj intoksikaciji su se pogoršali pri ponovljenoj primeni a NOAEL

je bila 10 mg/kg/dan. Kod majmuna, koji su se pokazali otpornijim od pasa, došlo je samo do farmakodinamskih poremećaja. NOAEL je bila 20 mg/kg/dan.

Reproduktivna toksičnost: Nisu zabeleženi efekti na fertilitet kod pacova pri dozama do 300 mg/kg/dan. Studije teratogenosti na pacovima su pokazale povećanje embrioletalnih efekata samo pri dozama koje su bile toksične na organizam majke (300-450 mg/kg/dan). Kod kunića, embrioletalni efekti i retki slučajevi kongenitalnih anomalija su primećeni samo pri dozama koj su bile toksične po majku (150-450 mg/kg/dan). Nedostatak direktnog uticaja na embrion je potvrđen u studijama prolaska trazodona kroz placentu, sprovedenim na pacovima; zanemarljive koncentracije leka su pronađene u embrionalnom tkivu i amnionskoj tečnosti. Studije perinatalnog i postnatalnog razvoja na pacovima su pokazale samo smanjenje dobijanja na telesnoj masi mladunaca pri dozama preko 30 mg/kg/dan.

Mutagenost: *In vitro* testovi mutagenosti (na bakterijskim ćelijama, V77 ćelijama kineskih hrčaka, ćelijama limfoma miševa, hromozomske aberacije u ćelijama jajnika kineskih hrčaka (CHO), ćelijama pluća kineskih hrčaka (CHL/IU) i humanim limfocitima) i *in vivo* testovi mutagenosti (mikronukleusni test kod miševa, analiza hromozomske metafaze kod pacova) nisu pokazale mutageni potencijal.

Karcinogeni potencijal: Studije na miševima i pacovima nisu otkrile potencijalni rizik od razvoja tumora.

Antigenost: Pokazano je da trazodon nema antigenu aktivnost.

Kardiotoksičnost: Kardiovaskularni efekti trazodona su proučavani na pacovima, zamorcima, mačkama i psima. Lek je pokazao gotovo potpuno odsustvo kardiotoksičnosti, s obzirom na to da nisu uočene promene u EKG-u pri dozama koje ne izazivaju hipotenziju.

Hormonalni efekti: Pojedinačne doze iznad 20 mg/kg primenjene intraperitonealno kod ženki pacova su izazvale blago povećanje prolaktina. Ovaj efekat je nestao tokom hronične primene putem hrane.

Zavisnost: Dve studije sprovedene na pacovima su isključile bilo kakav potencijalni efekat zavisnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Karnauba vosak
Magnezijum-stearat
Povidon
Saharoza

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.
Lek čuvati van vidokruga i domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijum blister (neprovidan, bele boje). Jedan blister sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 10 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 20 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BONIFAR DOO NOVI BEOGRAD
Bulevar Zorana Đinđića 64 a, Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000225925 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.06.2004.
Datum poslednje obnove dozvole: 18.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.