

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRITTICO AC 75

TRITTICO AC 150

tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Trittico AC 75

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

Trittico AC150

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Popis přípravku

Trittico AC 75: 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: 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 depresí různé etiologie, včetně typů provázených:

- anxiétou
- poruchami spánku
- sexuální dysfunkcí neorganického původu

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

Dávkování

Dospělí

Obvykle se podává 75 - 150 mg/den v jedné dávce večer před spaním. Dávka může být zvýšena na 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.

Při léčbě sexuálních dysfunkcí se podává 150 - 200 mg denně.

Starší a oslabení pacienti

Doporučená dávka u velmi starých a oslabených pacientů je snížena na 100 mg denně podávaná buď 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 by neměly být těmto pacientům podávány. Překročení dávky vyšší než 300 mg/den se nepředpokládá.

Pediatrická populace

Přípravek Trittico AC by neměl 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 pokud je porucha závažná. 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

Léčbu je vhodné začít podáním přípravku večer a zvyšovat denní dávky. Léčivý přípravek by měl být podáván bez ohledu na jídlo v terapeutických cyklech trvajících nejméně jeden měsíc. Tablety mohou být rozděleny na tři části, což umožňuje postupné zvyšování dávky v závislosti na závažnosti onemocnění, hmotnosti, věku a celkovém stavu pacienta.

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

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 by neměl být podáván dětem a dospívajícím do 18 let věku. 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, měli by 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 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, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli 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 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.

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 manio-depresivní psychózy trazodonem se může depresivní fáze změnit v manickou. V tomto případě musí být léčba trazodonem zastavena.

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 MAO-inhibitory) a neuroleptika. Maligní neuroleptický syndrom s fatálním koncem 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 pro další informace.

Agranulocytóza se může projevit jako flu-like symptomy, 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 by se měla zaměřit na možnost aditivního účinku při současném užívání léků, jako jsou jiné psychotropní přípravky, antihypertenziva nebo pokud jsou přítomny rizikové faktory, jako jsou další současné 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 prolongace QT intervalu. Podávání trazodonu s dalšími přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, by mělo být pečlivě zváženo. Trazodon by měl být podáván 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. Viz bod 4.5 pro další informace.

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

Léčivé přípravky Trittico AC 75 a Trittico AC 150 obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli 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.

Metabolizmus 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, itrakonazol, 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, měla by být zvážena nižší dávka trazodonu. Je však třeba se vyvarovat společnému podávání trazodonu a silných CYP3A4 inhibitorů, kdekoliv 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 by měli 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 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 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 by měly 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

Data získaná 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 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 terapeutických dávek (viz bod 5.3). Pozornost by měla být věnována při podávání léku těhotným ženám. Pokud je trazodon užíván až do porodu, novorozenci by měli 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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trazodon má mírné nebo střední účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti by měli být poučeni, že by neměli řídit a obsluhovat stroje, pokud si nejsou jisti, že se u nich neprojevuje ospalost, sedace, 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.

Systém třídění orgánových skupin dle MedDRA	Frekvence výskytu není známa (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a	Krevní dyskrázie (včetně agranulocytózy, trombocytopenie, eozinofilie,

System třídění orgánových skupin dle MedDRA	Frekvence výskytu není známa (z dostupných údajů nelze určit)
lymfatického systému	leukopenie a anemie)
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu
Poruchy metabolismu a výživy	Hyponatrémie ¹ , ztráta 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, závratě, bolest hlavy, malátnost ³ , neklid, snížená pozornost, třes, rozmazané vidění, poruchy paměti, myoklonus, expresivní afázie, parestézie, 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
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážky, pruritus, nadměrné pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest v končetinách a v zádech, myalgie, artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení
Poruchy reprodukčního	Priapismus ⁶

¹ U symptomatických pacientů by měl 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 méně pravděpodobně způsobuje kardiální arytmiu 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 trazodonom musí být ihned přerušena.

Systém třídění orgánových skupin dle MedDRA	Frekvence výskytu není známa (z dostupných údajů nelze určit)
systemu a prsu	
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

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 toxicity

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky na 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 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 by mělo být zváženo u dospělých, kteří požíli více než 1 g trazodonu, nebo u dětí, které požíly 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 by měli být pozorováni po nejméně 6 hodin od požití dávky (nebo 12 hodin v případě požití formy s řízeným uvolňováním). Monitorován by měl 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 křeče není nutno léčit. Časté nebo delší křeče 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 by měla být léčba symptomatická a podpůrná. Pokud závažná hypotenze přetrvává, je třeba zvážit použití inotropně působících látek, jako je dopamin nebo dobutamin.

⁶ Viz také bod 4.4.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 inhibítozem zpětného vychytávání serotoninu. S blokádou 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 blokádou 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

Po podání jednotlivé perorální dávky 75 mg trazodonu s řízeným uvolňováním je C_{max} kolem 0,7 µg/ml dosaženo při t_{max} 4 hodiny po podání a AUC je kolem 8 µg/ml/hod.

Po podání jednotlivé perorální dávky 150 mg trazodonu s řízeným uvolňováním je C_{max} kolem 1,2 µg/ml dosaženo při t_{max} 4 hodiny po podání. Poločas je kolem 12 hodin a AUC je asi 18 µg/ml/hod.

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

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 myší, 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 toxicita

Efekt na fertilitu nebyl pozorován u potkanů při dávkách až do výše 300 mg/kg/den. Studie teratogenity na potkanech ukázaly zvýšený embryoletní efekt pouze u dávek toxických pro mateřský organizmus (300 – 450 mg/kg/den). U králíků byly embryoletní účinky a ve vzácných případech kongenitální anomálie pozorovány jen při dávkách toxických pro matku (210 -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 u potkanů 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.

Antigenita

Trazodon nemá antigenní účinky.

Kardiotoxicita

Kardiiovaskulární 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: 30 tablet s řízeným uvolňováním

Trittico AC 150: 20 nebo 60 tablet s řízeným 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., 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

24.8.2015