

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Trittico 75 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Trittico 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Trittico 75 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svaka tableta sadrži 75 mg trazodonklorida

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 40,4 mg saharoze

#### Trittico 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svaka tableta sadrži 150 mg trazodonklorida

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 80,9 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Trittico 75 mg tablete s produljenim oslobađanjem su duguljaste, bikonveksne, žućkasto-bijele tablete promjera 12 mm i debljine 4 mm, sa po dva ureza na svakoj strani tablete.

Trittico 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem su duguljaste, bikonveksne, žućkasto-bijele tablete promjera 14 mm i debljine 6 mm, sa po dva ureza na svakoj strani tablete.

Tableta se može razdijeliti na tri jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje depresivnog poremećaja sa ili bez anksioznosti i poremećaja spavanja, u odraslih osoba.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Lijek smiju koristiti samo odrasle osobe.

Liječenje treba započeti s primjenom niže preporučenih doza lijeka navečer, te postupno povećavati dnevnu dozu lijeka ovisno o potrebi.

##### *Odrasli*

75-150 mg/dan daje se kao jednokratna doza navečer prije spavanja.

Dozu je moguće povisiti do 300 mg/dan i tada ju je potrebno podijeliti na dvije dnevne primjene (dva puta po 150 mg).

U hospitaliziranih bolesnika dozu je moguće povisiti sve do 600 mg/dan, i tada ju je potrebno podijeliti u više dnevnih doza.

#### *Starije osobe*

Za vrlo stare osobe ili za osobe koje su vrlo slabe preporuča se inicijalnu dozu smanjiti na 100 mg na dan, u podijeljenim dozama ili kao jedinstvenu dozu navečer (vidjeti dio 4.4). Ovu dozu moguće je postupno, uz nadzor, povisiti kako je opisano za odrasle osobe, a u skladu s podnošenjem i učinkovitošću lijeka. Općenito, pojedinačne doze iznad 100 mg treba u takvih bolesnika izbjegavati. Nije vjerojatno da će biti potrebna primjena doza iznad 300 mg/dan.

#### *Pedijatrijske populacija*

Primjena trazodona ne preporuča se u djece i adolescenata ispod 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Trazodon se opsežno metabolizira u jetri, kako je opisano u dijelu 5.2, a povezan je i s hepatotoksičnošću, kako je opisano u dijelovima 4.4 i 4.8. S obzirom da ispitivanja s trazodonom nisu provedena u bolesnika s oštećenjem jetre, potreban je osobit oprez kada se propisuje bolesnicima s oštećenjem jetre, osobito u slučajevima teškog oštećenja. Potrebno je razmotriti redovit nadzor jetrene funkcije.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Tijekom 12 dana primjene trazodona u dozi od 75 mg na dan nije uočena akumulacija lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega (srednji klirens kreatinina 45mL/min). Ipak, potreban je oprez kada se propisuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (pogledati i dijelove 4.4 i 5.2).

#### Način primjene

Lijek se može primjenjivati na pun ili prazan želudac, u ciklusima liječenja koji traju najmanje mjesec dana.

Urezi na tableti omogućavaju dijeljenje na tri dijela kako bi se omogućilo postupno povećanje doze ovisno o težini bolesti, tjelesnoj težini, dobi i općem stanju bolesnika.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Poznata preosjetljivost na trazodon ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Otrovanje alkoholom ili hipnoticima.
- Akutni infarkt miokarda.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Pedijatrijska populacija

Trazodon se ne smije koristiti u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkom ispitivanju s djecom i adolescentima suicidalno ponašanje (pokušaj suicida i planiranje suicida) kao i hostilitet (esencijalna agresivnost, suprotstavljanje i ljutnja, bijes) opisani su češće u ispitanika koji su primali antidepresive, u usporedbi s onima koji su primali placebo. Također, dugoročni podaci o sigurnosti primjene u djece i adolescenata s obzirom na rast, sazrijevanje te kognitivni i bihevioralni razvoj nisu raspoloživi.

#### Suicid/misli o suicidu ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (dogadaja povezanih sa suicidom). Takav rizik prisutan je sve do pojave značajne remisije bolesti. S obzirom da do

poboljšanja ne mora doći tijekom prvih nekoliko tjedana (ili više) od početka liječenja, bolesnike treba pažljivo nadzirati do pojave poboljšanja. Prema općenitom kliničkom iskustvu, rizik suicida može biti veći u ranim fazama oporavka.

Bolesnike s anamnezom događaja povezanih sa suicidom ili one koji su i prije početka liječenja imali suicidalne ideje ili pokušaje suicida i poznato je da se nalaze pod povišenim rizikom suicidalnih misli ili pokušaja suicida, potrebno je pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza kliničkih ispitivanja antidepresiva kontroliranih placebom kod psihijatrijskih poremećaja, pokazala je povećani rizik suicidalnog ponašanja povezanog s antidepresivima u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Uz primjenu lijekova potreban je i pažljiv nadzor bolesnika i to osobito onih s visokim rizikom i osobito u početku liječenja kao i kod promjene doze lijeka. Bolesnike (kao i njihove njegovatelje) treba upozoriti da obrate posebnu pažnju kako bi uočili bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli kao i neobične promjene u ponašanju te da u tom slučaju odmah potraže savjet liječnika.

Kako bi se smanjio mogući rizik pokušaja suicida, osobito na početku liječenja, pri svakom posjetu potrebno je prepisati ograničenu količinu trazodona.

U bolesnika sa slijedećim stanjima preporuča se pažljivo doziranje i redoviti nadzor:

- Epilepsija, potrebno je posebno izbjegavati nagla povišenja ili smanjenja doze
- Oštećenje funkcije jetre ili bubrega, osobito ako je oštećenje teško
- Srčane bolesti, kao angina pectoris, poremećaji provođenja ili AV blokovi različitog stupnja, s nedavnim infarktomiokarda
- Hipertireoza
- Poremećaji mokrenja kao hipertrofija prostate, iako ne treba očekivati probleme s obzirom na slabi antikolinergički učinak trazodona
- Akutni glaukom uskog kuta, povišeni intraokularni tlak, iako ne treba očekivati veće promjene s obzirom na slabi antikolinergički učinak trazodona

Ukoliko se u bolesnika pojavi žutica, liječenje trazodonom treba prekinuti.

Primjena antidepresiva u bolesnika sa shizofrenijom ili drugim psihotičnim poremećajima može dovesti do pogoršanja psihotičnih simptoma. Moguće je pogoršanje paranoidnih misli. Tijekom liječenja trazodonom u manično-depresivnoj psihozi može doći do izmjene depresivne u maničnu fazu. U takvim slučajevima trazodon treba ukinuti.

Interakcije u smislu serotoninskog sindroma/malignog neuroleptičkog sindroma opisane su u slučajevima istodobne primjene drugih serotoninskih aktivnih tvari kao što su drugi antidepresivi (npr. triciklički antidepresivi, lijekovi iz skupine SSRI, SNRI i inhibitori MAO) i neuroleptici. Maligni neuroleptički sindromi sa smrtnim ishodom opisani su u slučajevima istodobne primjene s neurolepticima, za koje je taj sindrom poznata nuspojava. Za daljnje informacije pogledati i dijelove 4.5 i 4.8.

Obzirom da se klinička slika agranulocitoze može javiti simptomima koji podsjećaju na influencu kao i bolom u grlu te vrućicom, u takvim slučajevima preporuča se provjeriti hematološke parametre.

Hipotenzija, uključujući ortostatsku hipotenziju i sinkopu, opisana je u bolesnika koji su primali trazodon. Istodobna primjena antihipertenzivnog lijeka s trazodonom može zahtijevati snižavanje doze antihipertenziva.

Dodatni oprez savjetuje se:

- u bolesnika koji, uz serotonergičke lijekove (poput trazodona), istodobno uzimaju i antikoagulantne i/ili antitrombocitne lijekove,
- u bolesnika s poznatom sklonošću krvarenju.

### Starije osobe

Antikolinergički učinci trazodona poput ortostatske hipotenzije, somnolencije i drugih učinaka mogu se češće pojaviti kod starijih osoba. Mora se pažljivo razmotriti mogućnost aditivnog učinka s drugim lijekovima koji se primjenjuju istodobno, kao što su psihotropni lijekovi ili antihipertenzivi te u slučaju kada su prisutni drugi čimbenici rizika kao što su druge bolesti, koje mogu pogoršati ovakve učinke. Preporuča se informiranje bolesnika odnosno skrbnika o mogućnosti nastanka ovih reakcija, te o potrebi da se pojava ovih reakcija pažljivo prati u bolesnika nakon započinjanja liječenja te prije i nakon povišenja doze.

Po završetku liječenja trazodonom, osobito ako je trajalo dulje vremena, preporuča se postupno smanjivanje doze do potpunog ukidanja lijeka, kako bi se smanjili simptomi povlačenja lijeka kao što su mučnina, glavobolja, vrtoglavica.

Ne postoje dokazi da trazodonhidroklorid ima svojstva razvijanja ovisnosti.

Kao i s ostalim antidepresivima, i s trazodonom su vrlo rijetko opisani slučajevi produljenja QT intervala. Preporuča se oprez kada se trazodon propisuje zajedno s lijekovima koji produljuju QT interval. Trazodon treba pažljivo koristiti u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, uključujući i bolesti povezane s produljenjem QT intervala.

Snažni inhibitori CYP3A4 mogu uzrokovati povišenja serumskih razina trazodona. Za daljnje informacije pogledati i dio 4.5.

Kao i drugi lijekovi koji imaju alfa-adrenolitičko djelovanje, i trazodon se u vrlo rijetkim slučajevima povezuje s prijavom. Stanje je moguće liječiti intrakavernoznom injekcijom lijekova s alfa-adrenergičkim učincima kao što su adrenalin ili metaraminol. Međutim, zabilježeni su slučajevi prijavom uzrokovanog trazodonom koji su zahtijevali kirurško liječenje ili su doveli do trajne seksualne disfunkcije. Stoga bolesnici kod kojih se pojavi ova nuspojava odmah trebaju prestati s primjenom trazodona.

### Pomoćna tvar

Trittico tablete sadrže saharozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcije glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### Interferencija s pretragama urina

U slučajevima kada se imunotestovi koriste za pretragu za dokazivanje lijekova u urinu, ukrižena reaktivnost metabolita trazodona - meta-klorofenilpiperazina (m-CPP) sa strukturno sličnim metilendioksimetamfetaminom (MDMA, ecstasy), može dovesti do lažno pozitivnog nalaza na amfetamin. U ovakvim slučajevima preporuča se ne donositi odluke koje se temelje isključivo na rezultatima pretraga imunotestom koje su „vjerojatno pozitivne“, nego učiniti potvrdnu analizu masenom spektrometrijom (MS) ili, alternativno, koristiti pretragu tekućinskom kromatografijom spregnutom sa tandemskom masenom spektrometrijom (LC-MS/MS).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Općenito

Sedativni učinci antipsihotika, hipnotika, sedativa, anksiolitika i antihistaminika mogu biti pojačani. U takvim slučajevima preporuča se smanjenje doze.

Metabolizam antidepresiva pojačan je zbog hepatičkih učinaka oralnih kontraceptiva, fenitoina, karbamazepina i barbiturata. Metabolizam antidepresiva inhibiraju cimetidin i neki drugi antipsihotici.

### Inhibitori CYP3A4

*In vitro* ispitivanja metabolizma lijekova indiciraju da postoji mogućnost interakcija između lijekova u slučajevima kada se trazodon daje s inhibitorima CYP3A4 kao što su eritromicin, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir i nefazodon. Inhibitori CYP3A4 vjerojatno mogu dovesti do znatnih povišenja u plazmatskim koncentracijama trazodona. U *in-vivo* ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima utvrđeno je da ritonavir u dozi od 200 mg BID povećava plazmatske razine trazodona više nego dvostruko, uzrokujući mučninu, sinkope i hipertenziju. Ukoliko se trazodon koristi istovremeno sa snažnim inhibitorom CYP3A4, potrebno je razmotriti nižu dozu trazodona.

Uzimajući u obzir navedeno, istodobnu primjenu trazodona i snažnih inhibitora CYP3A4 potrebno je izbjegavati kad god je to moguće.

#### Karbamazepin

Istovremena primjena dovodi do smanjenih koncentracija trazodona u plazmi. Istodobna uporaba karbamazepina u dozi od 400 mg dnevno dovela je do smanjenja koncentracije trazodona u plazmi kao i njegovog aktivnog metabolita m-klorofenilpiperazina za 76 % odnosno 60 %. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati kako bi se utvrdilo da li je potrebna viša doza trazodona.

#### Triciklički antidepresivi

Treba izbjegavati istodobnu primjenu zbog mogućnosti interakcije. Potrebno je obratiti pažnju na serotoninški sindrom i kardiovaskularne nuspojave.

#### Fluoksetin

Opisani su rijetki slučajevi povišenih koncentracija trazodona u plazmi kao i nuspojava u slučajevima kada je trazodon kombiniran s fluoksetinom, inhibitorom CYP1A2/2D6. Mehanizam u podlozi ove farmakokinetičke interakcije nije do kraja jasan. Nije moguće isključiti ni farmakodinamičku interakciju (serotoninški sindrom).

#### Inhibitori monoamino oksidaze

Povremeno su bile opisivane i interakcije s inhibitorima monoamino oksidaze. Iako neki kliničari primjenjuju oba lijeka istovremeno, ne preporuča se upotreba trazodona istovremeno s inhibitorima MAO, kao ni u roku od dva tjedna nakon prestanka njihove primjene. Također se ne preporuča niti primjena inhibitora MAO unutar tjedan dana nakon prestanka liječenja trazodonom.

#### Fenotiazini

Uočena je pojava teške ortostatske hipotenzije u slučaju istodobne primjene s fenotiazinima, kao što su npr. klorpromazin, flufenazin, levomepromazin, perfenazin.

#### Anestetici i mišićni relaksansi

Trazodon hidroklorid može pojačati učinke mišićnih relaksansa i hlapivih anestetika, pa se u tim slučajevima preporuča oprez.

#### Alkohol

Trazodon pojačava sedativne učinke alkohola. Tijekom liječenja trazodonom, alkohol se mora izbjegavati.

#### Levodopa

Antidepresivi mogu ubrzati metabolizam levodope.

#### Oralni antikoagulantni i/ili antitrombocitni lijekovi

Rijetko su opisane promjene antikoagulantnih funkcija (laboratorijske vrijednosti i/ili klinički znakovi i simptomi) s pojačanim krvarenjem.

### Ostale interakcije

- Istodobna uporaba trazodona s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval može povećati rizik od pojave ventrikularnih aritmija uključujući *torsade de pointes*. Potreban je oprez u slučajevima kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s trazodonom.
- Obzirom da je trazodon vrlo slab inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i ne utiče na promjenu krvnog tlaka kao odgovor na tiramin, nije vjerojatna interferencija s hipotenzivnim djelovanjem tvari poput guanetidina. Ispitivanja na laboratorijskim životinjama međutim indiciraju da bi trazodon mogao inhibirati većinu akutnih učinaka klonidina.
- U slučaju drugih vrsta antihipertenzivnih lijekova, iako nisu opisane kliničke interakcije, potrebno je razmotriti mogućnost potencijacije.
- Neželjeni učinci mogu biti češći kada se trazodon primjenjuje istovremeno s preparatima koji sadrže *Hypericum perforatum*.
- Opisane su promjene protrombinskog vremena u bolesnika koji su istovremeno koristili trazodon i varfarin.
- Istodobna upotreba trazodona može dovesti do povišenih serumskih razina digoksina ili fenitoina. U tih bolesnika treba razmotriti mogućnost nadzora nad serumskim razinama lijekova.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o ograničenom broju trudnoća (< 200) u kojima je došlo do ekspozicije trazodona ne upućuju na mogućnost negativnih učinaka trazodona na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Za sada ne postoje drugi relevantni epidemiološki podaci. Ispitivanja na životinjama ne upućuju na mogućnost izravnih ili neizravnih štetnih učinaka na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj pri primjeni lijeka u terapijskim dozama (pogledati dio 5.3).

Potreban je oprez pri prepisivanju trudnicama. Kada se trazodon koristi sve do poroda, potrebno je nadzirati novorođenčad kako bi se uočili simptomi ustezanja.

### Dojenje

Ograničeni podaci upućuju da je izlučivanje trazodona u humano mlijeko nisko, ali nije poznato koje su razine aktivnog metabolita. S obzirom da nema dovoljno podataka o tome, odluku da li prekinuti ili nastaviti dojenje te da li prekinuti ili nastaviti liječenje trazodonom treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete u odnosu na korist od liječenja trazodonom za majku.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Trazodon ima blagi ili umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na rizike upravljanja vozilima ili strojevima sve dok nisu potpuno sigurni da ne pate od klonulosti, sedacije, omaglice, konfuznih stanja ili zamućenog vida.

## **4.8 Nuspojave**

Slučajevi suicidalne ideacije kao i suicidalna ponašanja opisani su rijetko, tijekom liječenja trazodonom ili rano nakon prekida liječenja (pogledati dio 4.4).

Slijedeći simptomi, od koji se neki često opisuju u slučajevima neliječene depresije, zabilježeni su i u bolesnika koji su primali trazodon (učestalost nuspojava okarakterizirana je kao nepoznata – učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka):



Tablični popis nuspojava:

MedDRA Organski sustav	Nuspojave <i>učestalost nuspojave: nepoznato (učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka)</i>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Krvne diskrazije (uključujući agranulocitozu, trombocitopeniju, eozinofiliju, leukopeniju i anemiju)
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Alergijske reakcije
<b>Endokrini poremećaji</b>	Sindrom neprikladnog lučenja antidiuretskog hormona
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	Hiponatrijemija <sup>1</sup> , gubitak na težini, anoreksija, pojačani apetit
<b>Psijhijatrijski poremećaji</b>	Suicidalna ideacija ili suicidalna ponašanja, <sup>2</sup> konfuzno stanje, nesаница, dezorijentiranost, manija, anksioznost, nervoza, agitacija (vrlo često egzacerbira u delirij), deluzije, agresivne reakcije, halucinacije, noćne more, smanjenje libida, sindrom ustezanja
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Serotoninski sindrom, konvulzije, neuroleptički maligni sindrom, omaglica, vertigo, glavobolja, omamljenost <sup>3</sup> , nemir, somnolencija, tremor, zamagljen vid, poremećaj pamćenja, mioklonus, ekspresivna afazija, parestezija, distonija, promjene okusa
<b>Srčani poremećaji</b>	Srčane aritmije <sup>4</sup> (uključujući Torsade de Pointes, palpitacije, prerane ventrikularne kontrakcije, ventrikularne ekstrasistole u parovima „ventricular couplets“, ventrikularna tahikardija), bradikardija, tahikardija, abnormalnosti EKG-a (prolongacija QT intervala) <sup>2</sup>
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Ortostatska hipotenzija, hipertenzija, sinkopa
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Nazalna kongestija, dispneja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina, povraćanje, suhoća usta, konstipacija, proljev, dispepsija, bol u truhu, gastroenteritis, pojačana salivacija, paralitički ileus
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Poremećaji jetrene funkcije (uključujući žuticu i hepatocelularno oštećenje) <sup>5</sup> , intrahepatalna kolestaza
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Kožni osip, svrbež, hiperhidroza
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Bol u udovima, bol u leđima, mialgija, artralgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Poremećaji mokrenja, urinarna inkontinencija, retencija urina
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Prijapizam <sup>6</sup>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Slabost, edem, simptomi nalik na influencu, umor, bol u prsima, vrućica
<b>Pretrage</b>	Povišene razine jetrenih enzima

<sup>1</sup> Status elektrolita tjelesnih tekućina treba nadzirati u simptomatičnih bolesnika.

<sup>2</sup> Pogledati i dio 4.4.

<sup>3</sup> Trazodon je sedativni antidepresiv i omamljenost koja se ponekad javlja tijekom prvih dana liječenja, obično nestaje s nastavkom liječenja.

<sup>4</sup> Ispitivanja na životinjama pokazala su da je trazodon manje kardiotoksičan od tricikličkih antidepresiva, a klinička ispitivanja

upućuju da će lijek rjeđe uzrokovati srčane aritmije u ljudi. Klinička ispitivanja u bolesnika sa ranijom srčanom bolešću upućuju da bi trazodon mogao uzrokovati aritmije u nekih bolesnika koji pripadaju u tu populaciju.

<sup>5</sup> Neželjeni učinci na jetrenu funkciju, koji su ponekad bili teški, rijetko su opisani. Ukoliko se pojave takvi učinci, trazodon treba odmah ukinuti.

<sup>6</sup> Pogledati i dio 4.4.

## **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Predoziranje**

### Obilježja toksičnosti

Najčešće opisane reakcije na predoziranje uključivale su omamljenost, omaglicu, mučninu i povraćanje. U težim slučajevima opisani su i koma, tahikardija, hipotenzija, hiponatrijemeija, konvulzije i zatajenje disanja. Srčane posljedice mogu uključivati bradikardiju, produženje QT intervala i torsade de pointes. Simptomi se mogu pojaviti unutar 24 sata ili više nakon predoziranja.

Predoziiranje trazodonom u kombinaciji s drugim antidepresivima može uzrokovati serotoninski sindrom.

### Liječenje

Ne postoji specifični antidot za trazodon. Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena u odraslih koji su uzeli više od 1 g trazodona ili u djece koja su uzela više od 150 mg trazodona unutar 1 sat od prezentacije. Alternativno, u odraslih koji su uzeli dozu koja predstavlja potencijalnu opasnost po život, unutar 1 sat od uzimanja može se primijeniti ispiranje želuca.

Nadzirati najmanje 6 sati nakon ingestije (ili 12 sati ako se radi o preparatu s odgođenim oslobađanjem). Nadzirati krvni tlak, puls i Glasgowsku ljestvicu kome (GCS). Nadzirati zasićenje kisikom ukoliko je GCS snižen. Nadziranje srčane funkcije je nužno u simptomatičnih bolesnika.

Pojedine kratke konvulzije ne zahtijevaju liječenje. Česte ili produljene konvulzije kontrolirati intravenskim diazepamom ili lorazepamom. Ukoliko se tim mjerama konvulzije ne mogu kontrolirati, može se primijeniti intravenska infuzija fenitoina. Davati kisik i korigirati acidobazni status i metaboličke poremećaje po potrebi. Liječenje treba biti simptomatsko i potporno u slučaju hipotenzije i prekomjerne sedacije. Ukoliko teška hipotenzija perzistira, može se razmotriti upotreba inotropa, npr. dopamina ili dobutamina.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici; antidepresivi.

ATK oznaka: N06AX05

Trazodon je triazolopiridinski derivat učinkovit u liječenju depresivnih poremećaja, uključujući depresiju povezanu s anksioznošću i poremećajima sna (ATK oznaka: N06AX05), a osobitost mu je brzi početak djelovanja (oko tjedan dana).

Trazodon je inhibitor ponovne pohrane serotonina i antagonist 5-HT<sub>2</sub> receptora, aktivacija kojih se često povezuje s nesanicom, anksioznošću, psihomotornom agitacijom i promjenama u seksualnoj funkciji.

Za razliku od drugih psihotropnih lijekova, trazodon nije kontraindiciran u glaukomu i urinarnim poremećajima, nema ekstrapiramidnih učinaka i ne potiče adrenergičku transmisiju; zbog nedostatka



antikolinergičkog djelovanja, trazodon nema učinke na srčanu funkciju koji su tipični za tricikličke antidepresive.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon jednokratne oralne doze trazodona 75 mg s produljenim oslobađanjem, dostiže se  $C_{max}$  od 0.7  $\mu\text{g/mL}$  4 sata nakon primjene, uz AUC od 8  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ . Nakon jednokratne oralne doze trazodona 150 mg s produljenim oslobađanjem, dostiže se  $C_{max}$  od 1.2  $\mu\text{g/mL}$  4 sata nakon primjene, uz vrijednost AUC od 18  $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ .

Primjena trazodona s produljenim oslobađanjem s hranom ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije lijeka.

### Distribucija

U *in vitro* uvjetima trazodon se nakon primjene u terapijskim koncentracijama veže za proteine plazme u opsegu od 89-95%. Nakon intravenske primjene trazodona 25 mg, volumen distribucije kreće se od 0,9 L/kg do 1,5 L/kg te pokazuje razlike s obzirom na dob i spol. Ipak, nakon jednokratne oralne doze trazodona od 50 mg, nisu primijećeni konzistentni učinci dobi ili spola na  $C_{max}$  ili  $t_{max}$ . U psihijatrijskih bolesnika uočena je određena koncentracija trazodona u cerebrospinalnoj tekućini.

### Biotransformacija

*In vitro* ispitivanja na humanim mikrosomima iz jetre pokazala su da se trazodon metabolizira uglavnom putem CYP3A4

Trazodon se ekstenzivno metabolizira u jetri putem procesa hidroksilacije, dealkilacije i N-oksidacije.

### Eliminacija

Poluvijek trazodona s produljenim oslobađanjem iznosi 10-12 sati. Oko 20% oralne doze trazodona u ljudi se izluči urinom u obliku oksotriazolepiridinpropionske kiseline i njenih konjugata, dok se oko 9% izlučuje u obliku dihidrodilskog metabolita. Manje od 1% doze izluči se nepromijenjeno u urinu ili fecesu.

### Oštećenje funkcije bubrega

Tijekom 12 dana primjene trazodona u dozi od 75 mg na dan nije uočena akumulacija lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrega (srednji klirens kreatinina 45mL/min). Vidjeti i dio 4.2.

### Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika trazodona nije proučavana u bolesnika s oštećenjem jetre. Vidjeti i dio 4.2.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

### Akutna toksičnost

$LD_{50}$  za trazodon primijenjen oralnim putem iznosi 610 mg/kg u miševa, 486 mg/kg u štakora te 560 mg/kg u kunića. Uočeni učinci sastojali su se od sedacije, salivacije, ptoze vjeđa i kloničkih konvulzija.

### Toksičnost ponovljenih doza

Subkronična ispitivanja provedena su na štakoru, kuniću i psu, a kronična ispitivanja na štakoru, psu i majmunu. Primijenjene su oralne doze od 15 do 450 mg/kg/dan u štakora, 15 do 100 mg/kg/dan u kunića, 3 do 100 mg/kg/dan u pasa, te 20 do 80 mg/kg/dan u majmuna. U ispitivanjima na štakorima, primjena lijeka dovela je do hipertrofije hepatocita i glatkog endoplazmatskog retikuluma s posljedičnom hepatomegalijom. Taj učinak posljedica je detoksifikacijskih mehanizama i ne može se smatrati patološkim. Nadalje, letalne doze također su dovele do učinaka već uočenih u ispitivanjima akutne toksičnosti. Mjerodavna doza za NOEL (prema engleskom No Observed Adverse Effect Level – doza pri kojoj nisu primijećene nuspojave)

bila je 30 mg/kg/dan. Jedini učinci uočeni u kunića bili su depresivni učinci na središnji živčani sustav, uočeni pri relativnoj dozi NOEL od 50 mg/kg/dan. U psa su simptomi primijećeni i pri akutnoj intoksikaciji bili pogoršani ponovnim primjenama pri čemu je relevantna razina NOEL iznosila 10 mg/kg/dan. Majmuni su bili otporniji od pasa pa su uočene jedino farmakodinamičke nepravilnosti. Doza NOEL iznosila je 20 mg/kg/dan.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Učinci na plodnost u štakora nisu uočeni sve do doze od 300 mg/kg/dan. Ispitivanja teratogenosti na štakorima pokazala su povećanje embrioletalnih učinaka tek u dozama koje su bile toksične za organizam majke (300-450 mg/kg/dan). U kunića su uočeni embrioletalni učinci kao i rijetki slučajevi kongenitalnih anomalija tek u dozama koje su bile toksične za majke (150-450 mg/kg/dan). Nepostojanje izravnih učinaka na embrij dokazano je ispitivanjima provedenima na štakorima koja su ispitivala prolaz trazodona kroz placentu: samo zanemarive koncentracije lijeka pronađene su u embrionalnim tkivima i amnijskoj tekućini. Perinatalna i postnatalna ispitivanja na štakorima pokazala su jedino smanjenje u dobivanju mladunčadi na težini u dozama iznad 30 mg/kg/dan.

#### Mutagenost

*In vitro* testovi mutagenosti (u bakterijskim stanicama, stanicama V77 kineskih hrčaka, u stanicama limfoma miševa, kromosomskim aberacijama u stanicama jajnika kineskih hrčaka (CHO), stanicama pluća kineskih hrčaka (CHL/IU) i humanim limfocitima) kao i *in vivo* tetovi mutagenosti (mikronukleus test u miševa i analiza kromosomske metafaze u štakora) nisu pokazali mutagene učinke.

#### Kancerogenost

Ispitivanja provedena na miševima i štakorima nisu otkrila potencijalni rizik od razvoja tumora.

#### Antigenost

Pokazalo se da trazodon nema antigenu aktivnost.

#### Kardiotoksičnost

Kardiovaskularni učinci trazodona ispitivani su u štakora, zamoraca, mačaka i pasa. Pokazalo se da lijek nema gotovo nikakav kardiotoksični učinak s obzirom da nisu primijećene promjene u EKG-u u dozama koje nisu izazivale hipotenziju.

#### Hormonski učinci

Pojedinačne doze iznad 20 mg/kg primijenjene intraperitonealno u ženki štakora dovele su do blagog povišenja razina prolaktina. Taj učinak nestao je s kroničnom primjenom u hrani.

#### Ovisnost o lijeku

Dva ispitivanja provedena na štakorima isključila su bilo kakve moguće učinke ovisnosti o lijeku.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

komprimirani šećer (saharoza, maltodekstrin),  
povidon,  
karnauba vosak,  
magnezijev stearat.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Trittico 75 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

- 30 tableta (2x15) u bijelom, neprozirnom PVC/Al blisteru, u kutiji.

Trittico 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

- 20 tableta (1x20 ili 2x10) u bijelom, neprozirnom PVC/Al blisteru, u kutiji.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Trittico 75 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-244118257

Trittico 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-293118101

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.06.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 13.06.2019.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. srpnja 2023.