

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trazodone Neuraxpharm, 50 mg, tabletki
Trazodone Neuraxpharm, 100 mg, tabletki
Trazodone Neuraxpharm, 150 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Trazodone Neuraxpharm, 50 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 50 mg trazodonu chlorowodorku.

Trazodone Neuraxpharm, 100 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 100 mg trazodonu chlorowodorku.

Trazodone Neuraxpharm, 150 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 150 mg trazodonu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Trazodone Neuraxpharm, 50 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki niepowlekane z linią podziału, o średnicy 7,14 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „IT”, rowkiem i „I” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Linia podziału na tabletkę nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

Trazodone Neuraxpharm, 100 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału, o średnicy 9,52 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „IT”, rowkiem i „II” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Trazodone Neuraxpharm, 150 mg: białe lub prawie białe, owalne, płaskie tabletki niepowlekane ze ściętymi krawędziami, o długości 16,90 mm i szerokości 8,40 mm, z linią podziału, z wytłoczonym oznakowaniem „IT”, rowkiem i „III” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Epizod ciężkiej depresji u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Początkowo 150 mg na dobę w dawkach podzielonych po posiłku lub jako dawka pojedyncza przed snem.

Dawkę można zwiększać stopniowo, np. co 3-4 dni o 50 mg, do maksymalnej dawki 300 mg na dobę podawanej jako dawka pojedyncza lub w dawkach podzielonych. Większą część dawki podzielonej należy podać przed snem. U pacjentów hospitalizowanych dawkę można dalej zwiększać do 600 mg na dobę, podawanych w dawkach podzielonych.

Po osiągnięciu skutecznej dawki, odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu dwóch do czterech tygodni. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi terapeutycznej, dawkę można zwiększać do maksymalnej zalecanej dawki. Jeśli po zastosowaniu tych zaleceń brak jest odpowiedzi klinicznej po dwóch do czterech tygodni, to należy przerwać leczenie.

Po osiągnięciu satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej dawkę należy utrzymywać przez minimum cztery tygodnie. Po tym okresie, zwykle dawkę można stopniowo zmniejszać w zależności od odpowiedzi terapeutycznej. Pacjentom należy podawać najniższą skuteczną dawkę oraz należy oceniać okresowo konieczność kontynuowania leczenia podtrzymującego.

Zasadniczo, terapię przeciwdepresyjną najlepiej kontynuować do czasu, aż u pacjenta objawy nie wystąpią przez cztery do sześciu miesięcy.

W celu ograniczenia objawów odstawienia nie należy gwałtownie przerywać leczenia. Przed zakończeniem leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszać.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów wyniszczonych wynosi 100 mg na dobę w dawkach podzielonych lub w dawce pojedynczej, podanej wieczorem przed snem (patrz punkt 4.4). Dawkę można stopniowo zwiększać, jak opisano w sekcji „Dorośli”, pod kontrolą lekarza, w zależności od tolerancji i skuteczności. Zasadniczo nie należy u tych pacjentów stosować dawek pojedynczych większych niż 100 mg. Jest mało prawdopodobne stosowanie dawki dobowej wyższej niż 300 mg.

Niewydolność wątroby:

Produkt leczniczy Trazodone Neuraxpharm jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie (patrz punkt 5.2), a jego stosowanie może się także wiązać z działaniem hepatotoksycznym (patrz punkty 4.4 i 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność, przepisując lek pacjentom z niewydolnością wątroby, szczególnie w przypadkach ciężkiej niewydolności. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie czynności wątroby.

Niewydolność nerek:

Zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki, ale należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (patrz też punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Ograniczenie działań niepożądanych można osiągnąć stosując produkt leczniczy Trazodone Neuraxpharm po posiłku.

Tabletki produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zatrucie alkoholem oraz zatrucie lekami nasennymi.

Ostry zawał mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku może częściej występować hipotonia ortostatyczna, senność lub inne skutki działania cholinolitycznego trazodonu.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ można nie uzyskać poprawy w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy ściśle monitorować do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich ściśle monitorować w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone, w porównaniu z placebo, ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

W trakcie leczenia, szczególnie na początku terapii i po zmianie dawki, pacjentów należy ściśle monitorować, szczególnie tych z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, pojawienie się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia prób samobójczych, szczególnie na początku leczenia, należy przepisywać pacjentowi podczas wizyty tylko ściśle określone ilości produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm.

Zaleca się uważne dawkowanie i regularne monitorowanie pacjentów w następujących okolicznościach:

- padaczka, należy szczególnie unikać gwałtownego zwiększania lub zmniejszania dawki;
- niewydolność wątroby lub nerek, szczególnie ciężka;
- choroby serca i naczyń krwionośnych, takie jak niewydolność sercowo-naczyniowa, dusznica bolesna, zaburzenia przewodzenia lub blok przedsionkowo-komorowy różnego stopnia, zaburzenia rytmu serca, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT lub bradykardia. Należy zachować ostrożność stosując trazodon u tych pacjentów;
- hipokaliemia lub hipomagnezemia. Zaburzenia stężenia tych elektrolitów zwiększają ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca i powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem leczenia trazodonem.
- nadczynność gruczołu tarczowego;
- zaburzenia oddawania moczu, takie jak rozrost gruczołu krokowego, chociaż nie należy oczekiwać poważnych zaburzeń, ponieważ trazodon wywiera jedynie nieznaczne działanie cholinolityczne;
- ostra jaskra z wąskim kątem, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe, chociaż nie należy oczekiwać znacznych zmian, ponieważ trazodon wywiera tylko niewielkie działanie cholinolityczne;

Zgłaszano ciężkie zaburzenia wątroby zakończone zgonem podczas stosowania trazodonu (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali lekarzowi objawy takie jak astenia, jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha lub żółtaczkę. Należy natychmiast wdrożyć badania, w tym badanie kliniczne i ocenę biologiczną czynności wątroby, oraz rozważyć przerwanie terapii trazodonem. Jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczkę, należy zaprzestać leczenie produktem leczniczym Trazodone Neuraxpharm.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi chorobami psychiatrycznymi może nasilić objawy psychiatryczne. Mogą nasilać się myśli paranoidalne. Podczas leczenia produktem leczniczym Trazodone Neuraxpharm epizod depresyjny może przejść w epizod manii – psychoza depresyjna w maniakalną. W takiej sytuacji należy bezwzględnie przerwać leczenie produktem leczniczym Trazodone Neuraxpharm .

Opisywano interakcje w postaci zespołu serotoniny lub złośliwego zespołu neuroleptycznego podczas jednoczesnego stosowania innych substancji o działaniu serotonergicznym, takich jak inne leki przeciwdepresyjne (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, tryptofan, inhibitory monoaminooksydazy), tryptany oraz leki neuroleptyczne. Zgłaszano złośliwy zespół neuroleptyczny zakończony zgonem w następstwie jednoczesnego stosowania neuroleptyków, dla których zespół ten jest znanym możliwym działaniem niepożądanym (patrz punkty 4.5 i 4.8). Leczenie trazodonem należy natychmiast przerwać i wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Jednoczesne podawanie leku Trazodone Neuraxpharm i buprenorfiny lub połączenia buprenorfiny i naloksonu, może prowadzić do zespołu serotoniny, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków serotonergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoniny mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoniny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

Ponieważ agranulocytoza może klinicznie przejawiać się objawami grypopodobnymi, bólem gardła i gorączką, zaleca się w razie wystąpienia takich objawów wykonać badanie krwi.

U pacjentów stosujących trazodon zgłaszano niedociśnienie, w tym niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia. Podczas jednoczesnego stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze i produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm może być konieczne zmniejszenie dawki leku hipotensyjnego.

Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu sedatywnym i może powodować senność, szczególnie na początku leczenia (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego z innymi lekami psychotropowymi lub obniżającymi ciśnienie tętnicze należy uważnie rozważyć możliwość addytywnego działania tych leków, a także uwzględnić obecność czynników ryzyka, takich jak choroba współistniejąca, które mogą nasilać wymienione powyżej działania. Zaleca się, aby informować pacjenta lub jego opiekuna o możliwości wystąpienia takich reakcji i zalecić ich monitorowanie po rozpoczęciu leczenia, przed i po zwiększeniu dawki.

Podczas odstawiania produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm, szczególnie po długotrwałym stosowaniu, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do całkowitego odstawienia leku, aby ograniczyć wystąpienie objawów odstawienia w postaci pobudzenia, zaburzeń snu, nudności, bólu głowy i złego samopoczucia.

Po stosowaniu trazodonu zgłaszano przypadki wydłużonego odstępu QT (patrz punkt 4.8). Zaleca się ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, takimi jak: leki przeciwartmyczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyflokscyna, erytromycyna iv, pentamidyna, leki przeciw malarii, szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, mizolastyna). Trazodone Neuraxpharm należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia, w tym związaną z wydłużeniem odstępu QT.

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie trazodonu w surowicy. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z punktem 4.5.

Stosowanie trazodonu wiąże się z występowaniem priapizmu. Priapizm można leczyć, wstrzykując do ciała jamistych penisa lek alfa-adrenomimetyczny, taki jak adrenalina lub metaraminol. Jednakże, zgłaszano przypadki priapizmu po stosowaniu trazodonu wymagające interwencji chirurgicznej lub prowadzące do trwałej dysfunkcji seksualnej. Jeśli u pacjenta wystąpi to spodziewane działanie niepożądane, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować trazodonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Ponadto, brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Buprenorfina, buprenorfina/nalokson: Trazodone Neuraxpharm należy stosować ostrożnie w przypadku jednoczesnego podawania z buprenorfiną, ponieważ to skojarzenie zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, choroby mogącej zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Ogólne zalecenia: Trazodon może nasilać działanie uspokajające leków przeciwpsychotycznych, nasennych, uspokajających, przeciwlękowych i przeciwhistaminowych; w takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawek stosowanych leków.

Doustne środki antykoncepcyjne, fenytoina, karbamazepina i barbiturany przyspieszają metabolizm leków przeciwdepresyjnych w wyniku oddziaływania na wątrobę. Cymetydyna i niektóre leki przeciwpsychotyczne hamują metabolizm leków przeciwdepresyjnych.

Inhibitory CYP3A4: Badania *in vitro* dotyczące metabolizmu leków wykazały możliwą interakcję podczas stosowania trazodonu z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak erytromycyna, ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, indynawir i nefazodon. Jest prawdopodobne, że silne inhibitory CYP3A4 mogą znacznie zwiększać stężenie trazodonu w osoczu. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników potwierdzono, że rytonawir w dawce 200 mg, podawanej dwa razy na dobę, zwiększa ponad dwa razy stężenie trazodonu w osoczu, co prowadzi do nudności, omdlenia i hipotonii. Jeśli trazodon jest stosowany z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu. Jednakże, jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania trazodonu z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Karbamazepina: Jednoczesne stosowanie karbamazepiny zmniejsza stężenie trazodonu w osoczu. Jednoczesne stosowanie karbamazepiny w dawce dobowej 400 mg prowadziło do zmniejszenia

stężenia w osoczu trazodonu i jego czynnego metabolitu m-chlorofenylopiiperazyny odpowiednio o 76% i 60%. Pacjentów należy ściśle monitorować, aby ustalić, czy konieczne jest zwiększenie dawki trazodonu..

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: Nie należy stosować jednocześnie z trazodonem ze względu na ryzyko interakcji. Możliwe jest wystąpienie zespołu serotoninowego i działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Fluoksetyna: Rzadko zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia trazodonu w osoczu i działań niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania trazodonu z fluoksetyną, inhibitorem CYP1A2 i CYP2D6. Mechanizm tej interakcji farmakokinetycznej nie został w pełni poznany. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (zespołu serotoninowego).

Inhibitory monoaminooksydazy: Sporadycznie zgłaszano możliwe interakcje z inhibitorami monoaminooksydazy. Chociaż niektórzy lekarze podają oba leki jednocześnie, nie zaleca się stosowania trazodonu z IMAO lub w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania leczenia tymi związkami. Nie zaleca się również podawania IMAO w ciągu tygodnia od odstawienia trazodonu.

Pochodne fenotiazyny: Obserwowano ciężkie niedociśnienie ortostatyczne podczas jednoczesnego stosowania z pochodnymi fenotiazyny, jak np. chlorpromazyną, flufenazyną, lewomepromazyną lub perfenazyną.

Środki znieczulające i zwiotczające mięśnie szkieletowe: Trazodon może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe oraz wziewnych środków znieczulających; w takiej sytuacji należy zachować ostrożność.

Alkohol: Trazodon nasila działanie uspokajające alkoholu. Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia trazodonem.

Lewodopa: Leki przeciwdepresyjne mogą przyspieszać metabolizm lewodopy.

Inne: Jednoczesne stosowanie trazodonu z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT może zwiększać ryzyko niemiarowości komorowych, w tym *torsade de pointes*. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z trazodonem.

Ponieważ trazodon jest tylko bardzo słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i nie zmienia odpowiedzi ciśnienia krwi na tyraminę, jest mało prawdopodobne, aby występowała interferencja z hipotensyjnym działaniem związków podobnych do guanetydyny. Jednak badania na zwierzętach laboratoryjnych sugerują, że trazodon może hamować większość ostrych działań klonidyny. W przypadku innych rodzajów leków przeciwnadciśnieniowych, chociaż nie zgłaszano żadnych interakcji klinicznych, należy brać pod uwagę możliwość ich nasilenia.

Działania niepożądane mogą wystąpić częściej, jeśli trazodon jest stosowany jednocześnie z produktami zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Zgłaszano przypadki zmian wartości czasu protrombinowego u pacjentów leczonych jednocześnie trazodonem i warfaryną.

Jednoczesne stosowanie z trazodonem może zwiększać stężenie digoksyny lub fenytoiny w surowicy. Należy rozważyć monitorowanie stężenia w surowicy pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (mniej niż 200 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, by trazodon działał szkodliwie na ciążę lub płódi (lub) noworodka. Dotychczas

brak jest innych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazały pośredniego ani bezpośredniego szkodliwego wpływu dawek leczniczych trazodonu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu ani na poród lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3). W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm w pierwszym tryestrze ciąży.

Jeśli produkt leczniczy Trazodone Neuraxpharm stosowano aż do porodu, należy obserwować noworodka pod kątem wystąpienia objawów odstawienia.

Karmienie piersią:

Ograniczona liczba danych wskazuje, że trazodon przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach, ale ilości czynnego metabolitu przenikającego do mleka nie są znane. Ze względu na niewystarczające dane należy podjąć decyzję, czy kontynuować (lub) przerwać karmienie piersią, czy kontynuować i (lub) przerwać podawanie produktu leczniczego Trazodone Neuraxpharm biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trazodon wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni zachować ostrożność i nie prowadzić pojazdów, ani nie obsługiwać maszyn, dopóki nie upewnią się, że nie występuje u nich senność, uspokojenie, zawroty głowy, stan splątania lub nieostre widzenie.

4.8 Działania niepożądane

Zgłaszano przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia trazodonem lub w krótkim czasie po jego odstawieniu (patrz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to senność, uspokojenie, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia snu, ból głowy, pobudzenie, niedociśnienie tętnicze ortostatyczne.

U pacjentów leczonych trazodonem zgłaszano również następujące działania niepożądane:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieprawidłowe wyniki badań krwi (w tym agranulocytoza, małopłytkowość, eozynofilia, leukopenia i niedokrwistość)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia ¹ , zmniejszenie masy ciała, jadłowstręt, zwiększone łaknienie, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Myśli lub zachowania samobójcze ² , stan splątania, bezsenność, dezorientacja, mania, lęk, nerwowość, pobudzenie (bardzo sporadycznie przechodzące w delirium), urojenia, zachowanie agresywne, omamy, koszmary senne, zmniejszenie libido, zespół odstawienia

Zaburzenia układu nerwowego	Zespół serotoninowy, drgawki, złośliwy zespół neuroleptyczny, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból głowy, senność ³ , ospałość, uspokojenie, lęk, niepokój (głównie ruchowy), osłabienie czujności, drżenie, nieostre widzenie, zaburzenia pamięci, drgawki miokloniczne, afazja ekspresyjna, parestezje, dystonia, zmiana smaku
Zaburzenia serca	Niemiarowości serca ⁴ (w tym <i>torsade de pointes</i> , palpacje, przedwczesne skurcze komorowe, pary pobudzeń komorowych, tachykardia komorowa), bradykardia, tachykardia, nieprawidłowe EKG (wydłużenie odstępu QT) ²
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze, omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Uczucie zapchanego nosa, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, biegunka, niestrawność, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, ślinotok, porażenna niedrożność jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ciężkie zaburzenia wątroby, takie jak zapalenie wątroby i (lub) piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby z możliwym zgonem Nieprawidłowa czynność wątroby (w tym żółtaczką i uszkodzenie komórek wątroby) ⁵ , wewnątrzwątrobowy zastój żółci.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna, świąd, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn, pleców, mięśni, stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Priapizm ⁶
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, obrzęki, objawy grypopodobne, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, gorączka
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

¹U pacjentów z takimi objawami należy regularnie kontrolować nawodnienie i stężenie elektrolitów.

²Patrz także punkt 4.4.

³Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu uspokajającym, a senność, która pojawia się podczas pierwszych dnia leczenia, zwykle ustępuje podczas kontynuacji leczenia.

⁴Badania kliniczne z udziałem pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami serca wskazują, że trazodon może wywołać niemierności serca, u niektórych pacjentów z tej grupy.

⁵Rzadko zgłaszano zaburzenia czynności wątroby, niekiedy ciężkie. Jeśli takie zaburzenia wystąpią, trazodon należy niezwłocznie odstawić.

⁶Patrz także punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy toksyczności:

Najczęściej zgłaszanymi objawami przedawkowania są: senność, zawroty głowy, nudności i wymioty. W cięższych przypadkach zgłaszano śpiączkę, tachykardię, niedociśnienie, hiponatremię, drgawki i depresję oddechową. Objawy dotyczące serca mogą obejmować bradykardię, wydłużenie odstępu QT i *torsade de pointes*. Objawy mogą pojawić się w ciągu 24 godzin po przedawkowaniu lub później.

Przedawkowanie trazodonu w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi może spowodować zespół serotoninowy.

Postępowanie:

Nie jest znana swoista odtrutka dla trazodonu. W ciągu godziny od przedawkowania należy rozważyć podanie węgla aktywnego dorosłym, którzy przyjęli więcej niż 1 g trazodonu, oraz dzieciom, które przyjęły więcej niż 150 mg trazodonu. U dorosłych można zamiennie rozważyć płukanie żołądka w ciągu godziny od przyjęcia dawki potencjalnie zagrażającej życiu.

Należy monitorować pacjentów przez co najmniej 6 godzin po przedawkowaniu (lub przez 12 godzin, jeśli przyjęty został produkt o przedłużonym uwalnianiu). Należy kontrolować ciśnienie tętnicze, rytm serca i ocenić stopień zaburzeń świadomości przy użyciu skali Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale*, GCS). Jeśli liczba punktów GCS jest zmniejszona, należy kontrolować nasycenie krwi tętniczej tlenem. Właściwe jest monitorowanie czynności serca u pacjentów z objawami ze strony serca.

Pojedynczy, krótki napad drgawek nie wymaga leczenia. W przypadku częstych lub utrzymujących się drgawek należy podać dożylnie diazepam (0,1-0,3 mg/kg mc.) lub lorazepam (4 mg u dorosłych i 0,05 mg/kg mc. u dzieci). Jeśli to postępowanie okaże się nieskuteczne do opanowania drgawek, można podać dożylnie fenytoinę. Jeśli to konieczne, należy podać tlen i wyrównać zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej oraz zaburzenia metaboliczne.

W razie niedociśnienia i nadmiernej sedacji należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające. Jeśli nadal utrzymuje się ciężkie niedociśnienie, należy rozważyć podanie leku o działaniu inotropowym, np. dopaminy lub dobutaminy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ nerwowy; leki psychoanaleptyczne; leki przeciwdepresyjne, inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06A X05

Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym, uspokajającym o działaniu anksjolitycznym. Trazodon jest pochodną triazolopirydyny o budowie chemicznej różnej od znanych leków trójpierścieniowych, czteropierścieniowych i innych leków przeciwdepresyjnych. Trazodon wywiera nieistotne działanie na mechanizm wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Pomimo, że dokładny mechanizm działania trazodonu nie został poznany, jego działanie przeciwdepresyjne może polegać na nasileniu działania noradrenaliny poprzez inny mechanizm, niż hamowanie jej wychwytu. Właściwości zmniejszające lęk substancji czynnej mogą być spowodowane ośrodkowym działaniem antyserotoninowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Trazodon szybko wchłania się z układu pokarmowego i jest w znacznym stopniu metabolizowany. Szlaki metaboliczne trazodonu obejmują n-utlenianie i hydroksylację. Metabolit m-chlorofenylopipezyna wykazuje aktywność. Trazodon jest wydalany z moczem głównie w postaci metabolitów, albo w postaci niezwiązanej, albo w postaci sprzężonej. Eliminacja trazodonu jest dwuetapowa, z okresem półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynoszącym od 5 do 13 godzin. Trazodon przenika do mleka kobiecego.

Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że trazodon jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 do m-chlorofenylopiperyliny. Choć istotne, znaczenie tego szlaku metabolicznego w całkowitym klirensie trazodonu nie zostało w pełni określone.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu trazodonu w dawce 100 mg wykazano około dwa razy dłuższy okres półtrwania w fazie końcowej oraz znacznie wyższe stężenia trazodonu w osoczu u 10 osób w wieku od 65 do 74 lat w porównaniu do 12 osób w wieku od 23 do 30 lat. Wskazuje to na związane z wiekiem zmniejszenie wątrobowego metabolizmu trazodonu.

Niewydolność wątroby

Ponieważ trazodon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z niewydolnością wątroby, szczególnie w przypadkach ciężkiej niewydolności (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Niewydolność nerek

Trazodon jest wydalany z moczem. Należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (patrz też punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie obserwowano wpływu trazodonu w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę na płodność szczurów. W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego obserwowano zwiększenie liczby obumarłych zarodków i opóźnienie rozwoju płodowego (opóźnienie kostnienia) u szczurów i królików po podaniu dawek toksycznych dla matki, wynoszących 150 mg/kg mc./dobę lub wyższych. W badaniach na szczurach dotyczących rozwoju w okresie okołoporodowym i po porodzie, wykazano zmniejszenie masy ciała potomstwa po podaniu dawek 300 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Skrobia żelowana, kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium, PVC/PVDC/Aluminium oraz PVC/Aluminium / perforowane blistry jednodawkowe.

Dostępne wielkości opakowań:

Trazodone Neuraxpharm, 50 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84 lub 100 tabletek. Także dostępne w perforowanych blistrach jednodawkowych po 84 x 1.

Trazodone Neuraxpharm, 100 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 lub 100 tabletek. Także dostępne w perforowanych blistrach jednodawkowych po 56 x 1.

Trazodone Neuraxpharm, 150 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 60 lub 100 tabletek. Także dostępne w perforowanych blistrach jednodawkowych po 28 x 1.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert Str. 23
40764 Langenfeld
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Trazodone Neuraxpharm, 50 mg, tabletki: pozwolenie nr 24736
Trazodone Neuraxpharm, 100 mg, tabletki: pozwolenie nr 24737
Trazodone Neuraxpharm, 150 mg, tabletki: pozwolenie nr 24738

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.05.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.01.2022