

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Trittico retard, 150 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži: 150 mg trazodon hidrohlorida što odgovara 136,6 mg trazodona
Pomoćne supstance: saharoza. Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Bijele do žuto-bijele tablete, bikonveksne, sa dvije linije sa obje strane tablete.

Tableta je djeljiva na 3 dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Depresivni poremećaji sa ili bez anksioznosti.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek je namijenjen samo za odrasle.

Tableta se može podijeliti na tri dijela što omogućava postepeno uvođenje ovisno o težini bolesti, tjelesnoj težini, starosti i opštem stanju pacijenta.

Savjetuje se započeti terapiju naveče, povećavajući dnevne doze pod nadzorom ljekara.

Trittico retard se uzima na prazan stomak ili poslije jela (vidjeti dio 5.2.)

Preporučuje se uzimanje u terapijskim ciklusima od najmanje jedan mjesec.

Odrasli: U početku 150 mg/dnevno u podijeljenim dozama nakon jela ili kao pojedinačna doza u fazi povlačenja. Doza se može povećati do 300 mg dnevno, podijeljeno u dvije doze. Kod hospitaliziranih pacijenata doza se može povećati do 600 mg dnevno, u podijeljenim dozama.

Stariji: za vrlo stare ili slabe pacijente, preporučena početna doza je 100 mg dnevno, pojedinačno ili podijeljeno u dvije doze, naveče (vidjeti dio 4.4.). Doza se može povećavati postepeno, kao što je opisano kod odraslih, pod nadzorom ljekara, a na osnovu podnošljivosti i efikasnosti. Općenito, pojedinačne doze preko 100 mg kod ovih pacijenata treba izbjegavati. Ne preporučuje se da dnevna doza prelazi 300 mg.

Djeca: ne preporučuje se upotreba kod djece i adolescenata ispod 18 godina, zbog nedostatka podataka o sigurnosti.

Svaka tableta je djeljiva na tri dijela što omogućava prilagođavanje dnevne doze.

Oštećenje jetre: trazodon se najvećim dijelom metabolizira u jetri (vidjeti dio 5.2) što može biti povezano sa hepatotoksičnošću (vidjeti dio 4.4. i 4.8.). Nalaže se oprez kod propisivanja pacijentima sa oštećenom jetrom pogotovo kod ozbiljnog oštećenja jetre. Preporučuje se periodična kontrola funkcije jetre.

Oštećenje bubrega: nije neophodno prilagođavanje doze, ali nalaže se oprez kod propisivanja pacijentima sa teškim oštećenjem bubrega (vidjeti 4.4. i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na trazodon ili bilo koju pomoćnu supstancu ovog lijeka nabrojenu u dijelu 6.1.

Intoksikacija alkoholom i intoksikacija hipnoticima.

Akutni infarkt miokarda.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upotreba kod djece i adolescenata ispod 18

Odobreno
ALMBIH
30.12.2021.

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne bi trebali koristiti lijek trazodon.

Kliničke studije su potvrdile da kod dece i adolescenata na terapiji antidepresivima postoji povećan rizik od suicida (pokušaji ili planiranje samoubistva) i neprijateljsko ponašanje (dominantno agresivno ponašanje, odbojni stav i bijes), u odnosu na pacijente koji su koristili placebo.

Podaci o posljedicama na rast, sazrevanje i kognitivni razvoj djece ove starosne grupe koja su duži vremenski period uzimala Trittico retard nisu dostupni.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovriđivanja i suicida. Ovaj rizik postoji sve do pojave značajne remisije (oporavka). Kako poboljšanje ne mora da se javi u prvih nekoliko sedmica tretmana ili duže, pacijenti se moraju strogo nadzirati, dok ne dođe do značajnog poboljšanja.

Opće kliničko iskustvo je da rizik od suicida može porasti u ranom periodu oporavka.

Kod pacijenata sa suicidalnim pokušajima u anamnezi i povratnim suicidalnim mislima prije započinjanja terapije trazodonom, postoji povećan rizik za ponovnu pojavu suicidalnih misli i suicidalnih pokušaja, te je takve pacijente potrebno pažljivo pratiti tokom terapije.

Metaanaliza placebo kontrolisanih kliničkih studija kod odraslih pacijenata mlađih od 25 godina sa psihičkim poremećajima koji koriste antidepresive pokazala je povećan rizik suicidalnog ponašanja kod pacijenata koji uzimaju antidepresive u odnosu na one koji uzimaju placebo.

Neophodno je pažljivo praćenje pacijenata, naročito onih sa povećanim rizikom, i naročito u početku terapije i tokom promjena doziranja. Pacijenti (i skrbnici) moraju biti upozoreni da je potrebno pratiti kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli kao i neobične promjene u ponašanju i da treba potražiti stručnu pomoć odmah u koliko se pojave ti simptomi.

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

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

- epilepsije, treba izbjegavati naglo povećanje ili smanjenje doza
- oštećenje jetre ili bubrega, naročito ako je teško,
- bolesti srca, kao što je angina pektoris, poremećaji provođenja ili AV blokovi različitog stepena, nedavni infarkt miokarda,
- hipertiroidizama,
- poremećaja mokrenja kao što je hipertrofija prostate, iako se problem ne može predvideti jer trazodon ima neznatno antiholinergičko dejstvo,
- akutnog glaukoma zatvorenog ugla i povišen intraokularni pritisak, iako se promjena ne može predvideti jer trazodon ima neznatno antiholinergičko dejstvo.

Ako se pojavi žutica kod pacijenata, liječenje je potrebno prekinuti.

Upotreba antidepresiva kod pacijenata sa šizofrenijom ili drugim psihičkim poremećajima može dovesti do pogoršanja simptoma. Paranoidne misli mogu biti pojačane. Za vrijeme terapije trazodonom, depresivna faza se može mijenjati iz manično-depresivne psihoze u maničnu. U tom slučaju uzimanje trazodona treba prekinuti.

Interakcije u slučaju serotonin sindroma/malignog neuroleptičkog sindroma opisane su u slučaju istovremene upotrebe serotonergičnih supstanci kao što su drugi antidepresivi (npr. triciklični antidepresivi, SSRI, SNRI i MAOI) i neuroleptika. Maligni neuroleptički sindromi sa fatalnim ishodom zabilježeni su u slučajevima istovremene primjene sa neurolepticima, zbog čega je ovaj sindrom poznat kao moguća neželjena reakcija (vidjeti 4.5. i 4.8.)

Pošto se agranulocitoza može javiti kod gripe, grlobolje i groznice, u ovim slučajevima preporučuje se kontrola hematologa.

Hipotenzija, uključujući ortostatsku hipotenziju i sinkopu, javila se kod pacijenata koji su koristili trazodon. Istovremena primjena antihipertenziva sa trazodonom može zahtijevati smanjenje doze antihipertenziva.

Stariji

Stariji pacijenti su često osjetljiviji na antidepresive i kod njih se češće javlja ortostatska hipotenzija, pospanost i drugi antiholinergični efekti trazodona. Treba posebno obratiti pažnju na potencijalne dodatne efekte pri istovremenoj upotrebi drugih lijekova kao što su drugi psihotropni lijekovi ili antihipertenzivi ili na prisutnost riziko faktora kao što je komorbiditet koji može pojačati ove reakcije. Preporučuje se da su pacijenti i njihovi skrbnici obaviješteni o potencijalnoj pojavi ovih reakcija i da se pažljivo prate ove reakcija prilikom uvođenja terapije i povećavanja doze.

Nakon korištenja trazodona tokom dužeg perioda preporučuje se postepeno smanjivanje doze do isključivanja terapije kako bi se smanjili apstinencijski simptomi kao mučnina, glavobolja i slabost.

Nema dokaza da trazodon izaziva ovisnost.

Kao i kod drugih antidepresiva, pri terapiji trazodonom veoma rijetko su prijavljani slučajevi produženja QT intervala. Oprez je potreban kada se trazodon koristi sa drugim lijekovima koji produžuju QT interval. Trazodon se treba sa oprezom uzimati kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima koja su vezana sa produženjem QT intervala.

CYP3A4 inhibitori mogu povećati nivo trazodona u serumu. (vidjeti 4.5.)

Kao i drugi alfa adrenolitici trazodon veoma rijetko izaziva prijavizam. Prijapizam se tretira intrakavernozno, injekciom alfa-adrenergika kao što je adrenalin ili metaraminol. Postoje prijave prijavizma uzrokovanog trazodonom koji je zahtijevao hiruršku intervenciju ili doveo do potpune seksualne disfunkcije. Pacijenti kod kojih se pojavi ova neželjena reakcija treju odmah prekinuti liječenje trazodonom.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Upotreba lijeka Trittico retard može pojačati sedativno dejstvo antipsihotika, hipnotika, sedativa, anksiolitika, antihistaminika. U tom slučaju preporučuje se smanjenje doze.

Oralni kontraceptivi, fenitoin, karbamazepin i barbiturati 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 lijek trazodon daje sa inhibitorima citohroma P4503A4 (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 dobrovoljcima je potvrđeno, da ritonavir u dozi od 200 mg primijenjen dva puta dnevno, povećava nivo trazodona u plazmi više od dva puta, što dovodi do mučnine, sinkope i hipotenzije. Savjetuje se izbjegavati istovremenu primjenu trazodona sa potentnim inhibitorima CYP3A4 kad god je moguće, a ukoliko je istovremena primjena ipak neophodna, razmotriti smanjenje doze trazodona.

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 primjenjuju trazodon i karbamazepin, je potrebno pažljivo pratiti i ako je potrebno povećati dozu trazodona.

Triciklični antidepresivi

Izbjegavati istovremenu primjenu zbog moguće interakcije. Serotoninski sindrom i kardiovaskularna neželjena dejstva se mogu javiti u slučaju istovremene primjene.

Fluoksetin

Prilikom istovremene primjene sa fluoksetinom, CYP1A2/2D6 inhibitorom, u rijetkim slučajevima može doći do povećanja koncentracije trazodona u plazmi i neželjenih djelovanja. 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). Iako neki ljekari daju istovremeno, ipak se ne preporučuje istovremeno korištenje trazodona i MAOI niti unutar dvije sedmice nakon prestanka uzimanja MAOI. Isto tako se ne preporučuje uzimanje MAOI unutar jedne sedmice nakon prestanka liječenja trazodonom.

Fenotiazini

Teška ortostatska hipotenzija se javlja prilikom istovremene upotrebe fenotiazina (hlorpromazin, flufenazin, levomepromazin, perfenazin).

Anestetici i miorelaksansi

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

Alkohol

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

Levodopa

Antidepresivi mogu ubrzati metabolizam levodope.

Ostali lijekovi

Istovremena upotreba trazodona sa lijekovima koji utiču na produženje QT intervala može povećati rizik za pojavu ventrikularnih aritmija, uključujući Torsades des Pointes, pa je potreban oprez.

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

Međutim, studije na laboratorijskim životinjama su pokazale da trazodon može da inhibira većinu akutnih dejstava klonidina.

Iako nisu prijavljene interakcije sa antihipertenzivima, ipak je potrebno imati u vidu mogućnost pojačanog dejstva trazodona u prisustvu antihipertenziva.

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

Pri istovremenoj primjeni varfarina sa trazodonom, prijavljivane su promjene u protrombinskom vremenu.

Istovremena upotreba trazodona sa digoksinom ili fenitoinom može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u serumu, pa je potrebno njihovo redovno praćenje .

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Pitajte svog ljekara ili farmaceuta prije uzimanja bilo kojeg lijeka.

Podaci koji se odnose na ograničen broj (<200) trudnica koje su koristile trazodon ne pokazuju pojavu neželjenih dejstava na trudnoću i na fetus/novorodence.

Do danas nisu dostupni drugi epidemiološki podaci.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj u terapijskim dozama (videti dio 5.3).

Potreban je oprez pri propisivanju trudnicama.

Kada se trazodon koristi do porođaja, novorođenčad treba pratiti radi pojave simptoma apstinencije.

Dojenje

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

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Trazodon može blago do umjereno uticati na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Nemojte voziti niti upravljati mašinama ukoliko osjećate pospanost, sedaciju, vrtoglavicu, konfuziju ili imate zamućen vid.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Trittico retard

Trittico retard sadrži saharozu: pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije fruktoze, glukozo-galaktozne malapsorpcije ili deficijencije saharoza-izomaltoze, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Uticaj na ispitivanje urina

Kada se za određivanje lijeka u urinu koriste imunološki testovi, reaktivnost meta-hlorofenilpiperazina (m-CPP), metabolita trazodona, koji je po strukturi sličan metilendioksimetamfetaminu (MDMA, ekstazi) može uzrokovati lažno pozitivan nalaz na amfetamin. U tom slučaju preporučuje se uraditi analizu metodom masene spektrometrije (MS).

4.8. Neželjena dejstva

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja za vrijeme terapije trazodonom ili neposredno nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.4.)

Za vrijeme terapije trazodonom mogu se javiti sljedeća neželjena dejstva od kojih se neka javljaju i kod neliječene depresije:

MedDRA klasifikacija sistema organa	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Krvne diskrazije (uključujući agranulocitozu, trombocitopeniju, eozinofiliju, leukopeniju i anemiju)
Poremećaji imunog sistema	Alergijske reakcije
Endokrinološki poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiponatrijemija ¹ , gubitak tjelesne mase,

	anoreksija, povećan apetit
Psihijatrijski poremećaji	Suicidalne misli ili ponašanje ² , konfuzno stanje, nesanica, dezorijentacija, manija, anksioznost, nervoza, uznemirenost, (samo ponekad prelazi u delirijum), delirijum, agresija, halucinacije, noćne more, smanjen libido, apstinencijski sindrom (sindrom prestanka uzimanja lijeka)
Poremećaji nervnog sistema	Serotoninski sindrom, konvulzije, neuroleptički maligni sindrom, nesvjestica, vrtoglavica, glavobolja, pospanost ³ , nemir, smanjena pažnja, tremor, zamućen vid, poremećaj memorije, mioklonus, nemogućnost izgovaranja riječi, parestezija, distonija, izmjenjen ukus
Poremećaji srca	Srčane aritmije ⁴ (uključujući Torsades de Pointes, palpitacije, prijevremene ventrikularne kontrakcije, ventrikularni kupleti, ventrikularna tahikardija) bradikardija, tahikardija, promjene na EKG-u (produžen QT interval) ²
Vaskularni poremećaji	Ortostatska hipotenzija, hipertenzija, sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nazalna kongestija, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje, suhoća usta, opstipacija, dijareja, dispepsija, bol u stomaku, gastroenteritis, pojačano lučenje pljuvačke, zapetljava crijeva
Hepatobilijarni poremećaji	Nepravilna funkcija jetre (uključujući žuticu i oštećenje jetre) ⁵ , intrahepatičnaolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, pruritus, pojačano znojenje
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Bol u udovima, bol u leđima, mialgija, bol u zglobovima
Poremećaji urinarnog sistema	Poremećaji mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sistema	Prijapizam ⁶
Opći poremećaji i reakcije na nivou primjene	Slabost, otok, simptomi slični gripi, malaksalost, bol u grudima, povišena temperatura
Laboratorijska ispitivanja	Povišeni enzimi jetre

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

2. Videti dio 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. Rijetko su prijavljena neželjena dejstva na funkciju jetre, uključujući i veoma ozbiljna.

6. Videti odeljak 4.4.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili

Odobreno
ALMBIH
30.12.2021.

elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Sljedeće reakcije predoziranja se mogu javiti: pospanost, vrtoglavica, mučnina i povraćanje. U težim slučajevima mogu se javiti koma, tahikardija (ubrzan rad srca), hipotenzija (snižen krvni pritisak), hiponatrijemija (smanjena koncentracija natrijuma u krvi), konvulzije i respiratorna insuficijencija (problemi sa disanjem).

Srčani poremećaji obuhvataju bradikardiju (usporen rad srca), produženje QT intervala i Torsades de Pointes.

Simptomi se mogu javiti u roku od 24 sata ili više nakon predoziranja.

Predožiranje trazodonom u kombinaciji sa drugim antidepresivima može izazvati serotoninški sindrom.

Ne postoji specifičan antidot za trazodon. Aktivni ugalj treba primijeniti kod odraslih koji su unjeli više od 1g trazodona, ili kod djece koja su unjela više od 150 mg trazodona u roku od 1 sata nakon primjene. 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. Potrebno je praćenje krvnog pritiska, pulsa i GCS (Glasgow Coma Scale). Ako je GCS nizak potrebno je pratiti zasićenost kisikom.

Kod simptomatičnih pacijenata potrebno je praćenje srčane funkcije.

Pojava pojedinačne konvulzije ne zahtjeva terapiju. U slučaju češće ili produžene pojave konvulzija, primijeniti i.v. diazepam (0,1-0,3 mg/kg telesne težine) ili lorazepam (4 mg kod odraslih i 0,05 mg/kg kod djece).

U slučaju neuspjeha primijeniti i.v. infuziju fenitoina. Ako je potrebno dati kisik, korigovati kiselinsko-baznu neravnotežu i metaboličke poremećaje.

U slučaju hipotenzije i izrazite sedacije, primijeniti simptomatsku i suportivnu terapiju. U slučaju ozbiljne hipotenzije primijeniti inotropne lijekove (dobutamin ili dopamin)

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici, ostali antidepresivi

ATC kod: N06AX05

Trazodon je derivat triazolopiridina koji je efikasan u terapiji depresivnih poremećaja, uključujući i depresiju povezanu sa anksioznošću i poremećajem spavanja. Potrebno je da prođe kratak period (oko sedmicu dana) prije nego što se ispolje efekti lijeka.

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

Za razliku od ostalih psihotropnih lijekova, trazodon nije kontraindikovano kod pacijenata sa glaukomom i urinarnim poremećajima, 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. Farmakokinetičke karakteristike

Nakon primjene jedne oralne doze tablete sa produženim oslobađanjem 150 mg, C_{max} od 1.2 µg/ml se dostiže nakon T_{max} 4 sata. Poluvrijeme eliminacije je 12 sati i AUC iznosi 18 µg/ml/h.

Studije interakcije sa hranom pokazale su odsustvo značajnih promjena C_{max} i AUC kada se Trittico retard uzima na prazan stomak ili nakon jela (vidi dio 4.2.).

In vitro studije na mikrozomima ljudske jetre su pokazale da se trazodon metaboliše citohromom P4503A4 (CYP3A4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost: LD₅₀ trazodona nakon oralne primjene kod miševa je 610 mg/kg, 486 mg/kg kod pacova i kod zečeva je 560 mg/kg. Primijećeni efekti su bili sedacija, salivacija, palpebralna ptoza i klonične konvulzije.

**Odobreno
ALMBIH
30.12.2021.**

Hronična toksičnost: Studije subhronične toksičnosti na pacovima, zečevima i psima i hronične toksičnosti na pacovima, psima i majmunima pri oralnoj primjeni trazodona u dozi:

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

su pokazale da se kod pacova javlja hipertrofija hepatocita i glatkog endoplazmatskog retikuluma sa posljedičnom hepatomegalijom. Ovakvo dejstvo je posljedica mehanizma detoksifikacije i ne predstavlja patološku pojavu. Letalne doze su izazvale iste efekte koji su primjećeni u studijama akutne toksičnosti.

Doza od 30 mg/kg/dan nije izazvala neželjeno dejstvo. Kod zečeva, doza trazodona od 50 mg/kg/dan nije izazvala neželjena dejstva, osim depresivnog dejstva na CNS-u. Kod pasa su zabilježena neželjena dejstva kao i u studijama akutne toksičnosti, s tim da doza od 10 mg/kg/dan nije izazvala neželjena dejstva. Kod majmuna, koji su se pokazali otpornijima od pasa, došlo je do farmakodinamskih poremećaja, dok doza od 20 mg/kg/dan nije izazvala neželjeno dejstvo.

Reproduktivna toksičnost: Nisu zabilježeni efekti na fertilitet kod pacova pri dozama od 300 mg/kg/dan.

Studije teratogenosti na pacovima su pokazale povećanu embrioletalnu toksičnost pri dozama koje su toksične na maternalnim organizmima (300-450 mg/kg/dan). Kod zečeva, embrioletalni efekti i rijetki slučajevi kongenitalnih anomalija su zabilježeni pri dozama (210-450 mg/kg/dan). Nedostatak direktnog uticaja na embrion je potvrđen u studijama prolaska trazodona kroz placentu, na pacovima; zanemarljive koncentracije trazodona su zabilježene u embrionalnom tkivu i amnionskoj tečnosti. Studije peri i post-natalnog razvoja na pacovima su pokazale smanjenje dobijanja na telesnoj masi mladunaca, pri dozama preko 30 mg/kg/dan.

Mutagenost: In vitro (na bakterijskim ćelijama, V77 ćelije kineskih hrčaka, ćelijama mišijih limfoma, promjene hromozoma u CHO, CHL/IU ćelijama i na humanim limfocitima) i in vivo studije (mikronukleus test miševa, analiza hromozomalne metafaze kod pacova) nisu pokazale mutageni potencijal.

Karcinogeni potencijal: Studije na miševima i pacovima nisu pokazale karcinogeni potencijal.

Antigenost: Nema.

Kardiotoksičnost: Kardiovaskularni efekti trazodona su proučavani na pacovima, zamorcima, mačkama i psima. Nisu zabilježene promjene u EKG-u pri dozama koje ne izazivaju hipotenziju.

Hormonalni efekti: Jedna doza 20 mg/kg primijenjena intraperitonealno kod ženke pacova je izazvala blago povećanje prolaktina. Ovaj efekat se izgubio tokom hronične primjene.

Ovisnost: Dvije studije sprovedene na pacovima su isključile bilo kakav potencijalni efekat ovisnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance: karnauba vosak, magnezijum-stearat, povidon, saharoza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Odobreno
ALMBIH
30.12.2021.

Lijek čuvati na temperaturi do 25⁰ C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Trittico retard 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
2 PVC/ aluminijum blistera sa po 10 tableta. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija.

6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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

6.7. Režim izdavanja

Rp-Lijek se izdaje na ljekarski recept .

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70 - 00181 Rome - Italy

Proizvođač gotovog lijeka

A.C.R.A.F. S.p.A. - Via Vecchia del Pinocchio, 22 - 60131 Ancona - Italy.
ISTITUTO DE ANGELI S.r.l. - Località Prulli 103/C- 50066 Reggello (FI).

Nosilac odobrenja

REMEDIA d.o.o. Sarajevo
Kranjčevićeva 37
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-10461/20 od 30.12.2021. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Decembar, 2021. godine

**Odobreno
ALMBIH
30.12.2021.**