

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRITTICO 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
TRITTICO 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TRITTICO 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Το κάθε δισκίο περιέχει 150 mg trazodone hydrochloride που ισοδυναμεί με 136,6 mg trazodone

TRITTICO 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Το κάθε δισκίο περιέχει 300 mg trazodone hydrochloride που ισοδυναμεί με 273,2 mg trazodone

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορούν να διαιρεθούν σε δύο ίσα μέρη

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Καταθλιπτικές διαταραχές με ή χωρίς άγχος

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ενήλικες ασθενείς.

Τα δισκία μπορούν να διαιρεθούν, ώστε να επιτρέπεται η προοδευτική αύξηση των δόσεων.

Η δόση έναρξης 150 mg/ημέρα μπορεί να αυξηθεί από 75 mg/ημέρα (μισό δισκίο των 150 mg) κάθε τρεις ημέρες (π.χ. να γίνει 225 mg/ ημέρα δόση την τεταρτη ημέρα της θεραπείας) μέχρι τα 300 mg/ημέρα δόση.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η αρχική δόση μπορεί να μειωθεί στα 75 mg/ημέρα (μισό δισκίο των 150 mg) με σταδιακή αύξηση του 75 mg/ημέρα (μισό δισκίο των 150 mg) κάθε τρεις μερες μέχρι τα 300 mg/ημέρα.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι μαζί με ένα ποτήρι νερό, σε εφάπαξ δόση το βράδυ ή πριν τη βραδινή κατάκλιση. Τα δισκία δεν πρέπει να σπάζονται ή να μασούνται ώστε να εξασφαλιστεί η παρατεταμένη τους αποδέσμευση.

Ηλικιωμένοι:

Για τους πολύ ηλικιωμένους ή αδύναμους ασθενείς, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 75 mg την ημέρα, χορηγούμενα σε εφάπαξ δόση τη νύκτα. Αυτή η δόση μπορεί να αυξηθεί, όπως περιγράφεται παραπάνω, κάτω από παρακολούθηση, ανάλογα με την ανοχή και την αποτελεσματικότητα.

Παιδιά:

Η τραζοδόνη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω της έλλειψης δεδομένων ασφαλείας.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Η τραζοδόνη υπόκειται σε εκτενή μεταβολισμό στο ήπαρ, βλέπε παράγραφο 5.2 και έχει επίσης συσχετισθεί με ηπατοτοξικότητα, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφησης της σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο της περιοδικής παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας, αλλά απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στην τραζοδόνη και σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Γενικά, το Trittico αντενδείκνυται κατά την κύηση και τη γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

Δηλητηρίαση από οινόπνευμα και από υπνωτικά.

Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών

Η τραζοδόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Σε κλινική μελέτη σε παιδιά και εφήβους που υποβάλλονται συχνότερα σε θεραπεία με αντικαταθλιπτικά απ' ό,τι με εικονικό φάρμακο) παρατηρήθηκαν αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρα αυτοκτονίας και σχεδιασμός αυτοκτονίας) και εχθρικότητα (ουσιαστικά επιθετικότητα, εναντιωτική συμπεριφορά και θυμός. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας σε παιδιά και εφήβους όσον αφορά την αύξηση, την ωρίμανση και την γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη.

ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΑ / ΑΥΤΟΚΤΟΝΙΚΕΣ ΣΚΕΨΕΙΣ Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια, σχετιζόμενα με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας ή περισσότερο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, έως ότου επιτευχθεί η βελτίωση αυτή. Κατά τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώιμα στάδια της ανάρρωσης. Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας, και γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετά-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών. Η φαρμακευτική αγωγή ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία πρέπει να συνδυάζεται με στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και οποιοσδήποτε ασυνήθιστος αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανισθούν αυτά τα συμπτώματα.

Για να ελαχιστοποιηθεί ο εν δυνάμει κίνδυνος απόπειρας αυτοκτονίας, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, σε κάθε περίπτωση πρέπει να συνταγογραφούνται περιορισμένες, μόνο, ποσότητες τραζοδόνης.

Σε ασθενείς με τις παρακάτω καταστάσεις συνιστάται η προσεκτική χορήγηση της δόσης και η τακτική παρακολούθηση:

- Σε ασθενείς με επιληψία, πρέπει να αποφεύγονται οι ιδιαίτερα αιφνίδιες αυξήσεις ή μειώσεις της δοσολογίας
- Σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρής μορφής
- Σε ασθενείς με καρδιοπάθεια, όπως ασταθή στηθάγχη, διαταραχές της αγωγιμότητας, ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό διαφόρων βαθμών, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό
- Σε ασθενείς με διαταραχές της ούρησης, όπως υπερτροφία του προστάτη, αν και δεν αναμένονται προβλήματα καθώς η αντιχολινεργική δράση της τραζοδόνης είναι μόνο ήπια.
- Σε ασθενείς με οξύ γλαύκωμα στενής γωνίας, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, αν και δεν αναμένονται σημαντικές αλλαγές, λόγω της ήπιας αντιχολινεργικής δράσης της τραζοδόνης.

Αν παρατηρηθεί ίκτερος σε κάποιον ασθενή, η θεραπεία με τραζοδόνη πρέπει να διακοπεί.

Η χορήγηση αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή άλλες ψυχωτικές διαταραχές μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των συμπτωμάτων της ψύχωσης. Μπορεί να ενταθούν οι παρανοειδείς σκέψεις. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραζοδόνη, ο ασθενής μπορεί να μεταβεί από φάση κατάθλιψης σε φάση μανίας - η καταθλιπτική ψύχωση να μετατραπεί σε μανιακή φάση. Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση της τραζοδόνης πρέπει να διακοπεί.

Στην περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης άλλων σεροτονεργικά δρώντων ουσιών, όπως είναι τα αντικαταθλιπτικά (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, SSRI's, SNRI's, και αναστολείς της MAO) και νευροληπτικών έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις όπως σεροτονινεργικό σύνδρομο / κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο. Σε περιπτώσεις συγχορήγησης με νευροληπτικά, έχουν αναφερθεί κακήθες νευροληπτικά σύνδρομα με θανατηφόρο έκβαση. Το σύνδρομο αποτελεί γνωστή ανεπιθύμητη αντίδραση στα φάρμακα αυτά. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε Παραγράφους 4.5 και 4.8.

Δεδομένου ότι η ακοκκιοκυτταραιμία μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά με γριπώδη συμπτώματα, πόνο του λαιμού και πυρετό, στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται να γίνει αιματολογικός έλεγχος.

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν τραζοδόνη, έχει αναφερθεί υπόταση, συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης, και συγκοπή. Η ταυτόχρονη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων με την τραζοδόνη μπορεί να απαιτήσει τη μείωση της δόσης του αντιυπερτασικού φαρμάκου.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στα αντικαταθλιπτικά, εκδηλώνοντας, ιδιαίτερα, ορθοστατική υπόταση και άλλες αντιχολινεργικές ενέργειες.

Μετά τη θεραπεία με τραζοδόνη, ιδιαίτερα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης, μέχρι τη διακοπή της χορήγησης, για να ελαχιστοποιηθεί η εκδήλωση των συμπτωμάτων στερητικού συνδρόμου, δηλαδή ναυτία, κεφαλαλγία και αίσθημα κακουχίας.

Δεν υπάρχουν δεδομένα ότι η υδροχλωρική τραζοδόνη προκαλεί εθισμό.

Όπως και με άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, πολύ σπάνια, με την τραζοδόνη έχουν αναφερθεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT. Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της τραζοδόνης παράλληλα με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT. Η τραζοδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένων των νόσων, που σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QT.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να προκαλέσουν αυξήσεις των επιπέδων τραζοδόνης στον ορό. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε Παράγραφο 4.5.

Όπως και με άλλα φάρμακα, με α-αδρενολυτική δράση, η τραζοδόνη πολύ σπάνια συσχετίστηκε με πριαπισμό. Αυτός μπορεί να αντιμετωπισθεί με ενδοσηραγγώδη ένεση α-αδρενεργικού παράγοντα, όπως είναι η αδρεναλίνη ή η μεταραμινόλη. Εντούτοις, υπάρχουν αναφορές επαγόμενου από την τραζοδόνη πριαπισμού, για τον οποίο χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση ή οδήγησε σε μόνιμη σεξουαλική δυσλειτουργία. Ασθενείς, που αναπτύσσουν την υποπτευόμενη αυτή ανεπιθύμητη αντίδραση πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με τραζοδόνη αμέσως.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικά

Οι κατασταλτικές επιδράσεις των αντιψυχωσικών, υπνωτικών, κατασταλτικών, αγχολυτικών και αντισταμινικών φαρμάκων μπορεί να ενταθούν. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται η μείωση της δοσολογίας.

Ο μεταβολισμός των αντικαταθλιπτικών επιταχύνεται λόγω των επιδράσεων των από του στόματος αντισυλληπτικών, της φαινοϊίνης, της καρμπαμαζεπίνης και των βαρβιτουρικών στη λειτουργία του ήπατος. Ο μεταβολισμός των αντικαταθλιπτικών αναστέλλεται από τη σιμετιδίνη και ορισμένα άλλα αντιψυχωτικά.

Αναστολείς του CYP3A4

In vitro μελέτες μεταβολισμού στον άνθρωπο καταδεικνύουν ότι υπάρχει η δυνατότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όταν η τραζοδόνη χορηγηθεί ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η ερυθρομυκίνη, η κετοконаζόλη, η ιτραконаζόλη, η ριτοναβίρη, η ινδιναβίρη και η νεφαζοδόνη. Είναι πιθανόν, ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 να οδηγούν σε σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων τραζοδόνης στο πλάσμα. Σε *in-vivo* μελέτες σε υγιείς εθελοντές, έχει επιβεβαιωθεί ότι η δόση 200 mg BID ριτοναβίρης αύξησε τα επίπεδα πλάσματος της τραζοδόνης κατά περισσότερο από δύο φορές, με αποτέλεσμα ναυτία, συγκοπή και υπόταση.

Εάν η τραζοδόνη χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης τραζοδόνης.

Εντούτοις, η συγχορήγηση της τραζοδόνης και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται, όταν είναι δυνατόν.

Καρμπαμαζεπίνη:

Η συγχορήγηση οδηγεί σε μειωμένες συγκεντρώσεις της τραζοδόνης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της καρμπαμαζεπίνης σε δόση 400 mg ημερησίως οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης της τραζοδόνης και του ενεργού μεταβολίτη της, της m-χλωροφαινολοπιπεραζίνης στο πλάσμα κατά 76% και 60%, αντιστοίχως. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διαπιστωθεί εάν απαιτείται αύξηση της δόσης της τραζοδόνης.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Η ταυτόχρονη χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου αλληλεπίδρασης. Πρέπει να υπάρχει επαγρύπνηση για τυχόν εκδήλωση σεροτονινεργικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών παρενεργειών.

Φλουοξετίνη:

Με το συνδυασμό της τραζοδόνης με τη φλουοξετίνη, έναν αναστολέα του CYP1A2/2D6, έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά αυξημένων επιπέδων τραζοδόνης πλάσματος και ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο μηχανισμός που οδηγεί στη φαρμακοκινητική αυτή αλληλεπίδραση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Δεν μπορούσε να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης (σεροτονινεργικού συνδρόμου).

Αναστολείς της μονοαμίνης οξειδάσης: Ενίοτε, έχει αναφερθεί η πιθανή αλληλεπίδραση με τους αναστολείς της μονοαμίνης οξειδάσης. Αν και ορισμένοι κλινικοί χορηγούν και τα δύο φάρμακα ταυτόχρονα, η χρήση της τραζοδόνης ταυτόχρονα με τους αναστολείς της MAO, ή εντός δύο εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης των ουσιών αυτών, δεν συνιστάται. Επίσης, δεν συνιστάται η χορήγηση αναστολέων της MAO εντός μίας εβδομάδας από τη διακοπή της θεραπείας με τραζοδόνη.

Φαινοθειαζίνες:

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης φαινοθειαζινών, όπως η χλωροπρομαζίνη, η φλουφαιναζίνη, η λεβομεπρομαζίνη, η περφαιναζίνη παρατηρήθηκε σοβαρή ορθοστατική υπόταση.

Αναισθητικά / μυοχαλαρωτικά:

Η υδροχλωρική τραζοδόνη μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις των μυοχαλαρωτικών και των πτητικών αναισθητικών, και, στις περιπτώσεις αυτές, απαιτείται προσοχή .

Αλκοόλ:

Η τραζοδόνη εντείνει τις κατασταλτικές επιδράσεις του αλκοόλ. Το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραζοδόνη.

Λεβοντόπα:

Τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να επιταχύνουν το μεταβολισμό της λεβοντόπα.

Άλλα

Η ταυτόχρονη χρήση της Τραζοδόνης με φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κοιλιακών αρρυθμιών, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου. Απαιτείται προσοχή όταν τα φάρμακα αυτά συγχρησιμοποιούνται με την τραζοδόνη.

Δεδομένου ότι η τραζοδόνη είναι ένας πολύ ασθενής αναστολέας της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και δεν τροποποιεί την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης στην τυραμίνη, δεν είναι πιθανόν να διαταραχθεί η υποτασική δράση των παρόμοιων με τη γουανεθιδίνη ουσιών. Εντούτοις, μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η τραζοδόνη μπορεί να αναστέλλει τις περισσότερες από τις οξείες δράσεις της κλονιδίνης. Σε περίπτωση άλλων τύπων αντιυπερτασικών φαρμάκων, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα ενίσχυσης της δράσης, αν και δεν έχουν αναφερθεί κλινικές αλληλεπιδράσεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι συχνότερες όταν η τραζοδόνη συγχρησιμοποιείται με σκευάσματα, που περιέχουν *Hypericum perforatum*.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα τραζοδόνη και βαρφαρίνη, υπήρξαν αναφορές αλλαγών του χρόνου προθρομβίνης.

Η ταυτόχρονη χρήση με τραζοδόνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα διγοξίνης και φαινυτοΐνης στον ορό. Στους ασθενείς αυτούς, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων στον ορό.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεδομένα για περιορισμένο αριθμό (<200) εκτεθειμένων κυήσεων πειραματόζωων δείχνουν ότι η τραζοδόνη δεν ασκεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου / του νεογνού. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν επιβλαβείς ενέργειες στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου ή τη μεταγενετική ανάπτυξη σε θεραπευτικές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση σε εγκύους γυναίκες. Όταν η τραζοδόνη χρησιμοποιείται μέχρι τον τοκετό, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εκδήλωση συμπτωμάτων συνδρόμου στέρησης.

Θηλασμός:

Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η απέκκριση της τραζοδόνης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα παρατηρείται σε χαμηλά επίπεδα, αλλά τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη δεν είναι γνωστά. Λόγω της έλλειψης δεδομένων, πρέπει να ληφθεί μια απόφαση για το αν θα συνεχισθεί / διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχισθεί / διακοπεί η θεραπεία με τραζοδόνη, λαμβάνοντας υπόψη τις ωφέλειες του θηλασμού για το παιδί και την ωφέλεια της θεραπείας με τραζοδόνη για τη γυναίκα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η τραζοδόνη ασκεί ήπια έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εφιστάται η προσοχή των ασθενών ώστε να μην οδηγούν και χειρίζονται μηχανήματα έως ότου να είναι βέβαιοι ότι δεν επηρεάζονται από την υπνηλία, την καταστολή, τη ζάλη, συγχυτική κατάσταση ή θαμπή όραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη θεραπεία με τραζοδόνη ή σε πρώιμο στάδιο μετά τη διακοπή της θεραπείας έχουν αναφερθεί περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς (βλέπε Παράγραφο 4.4).

Τα παρακάτω συμπτώματα, ορισμένα από τα οποία αναφέρονται συχνά σε περίπτωση κατάθλιψης, που δεν υποβάλλεται σε θεραπεία, έχουν επίσης καταγραφεί σε ασθενείς, που λαμβάνουν θεραπεία με τραζοδόνη.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα MedDRA	Όχι γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Δυσκρασία του αίματος (που συμπεριλαμβάνει ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, λευκοπενία και αναιμία)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αλλεργικές αντιδράσεις
Ενδοκρινικές διαταραχές	Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης της Αντιδιουρητικής Ορμόνης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπονατριαιμία ¹ , απώλεια βάρους, ανορεξία, αυξημένη όρεξη,
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αυτοκτονικός ιδεασμός ή αυτοκτονικές συμπεριφορές ² , συγχυτική κατάσταση, αϋπνία, αποπροσανατολισμός, μανία, άγχος, νευρικότητα, διέγερση (πολύ σπάνια επιδεινούμενη σε παραλήρημα), παραληρητική ιδέα, επιθετική αντίδραση, ψευδαισθήσεις, εφιάλτες, γενετήσια ορμή μειωμένη, σύνδρομο στέρησης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος:	Σεροτονινεργικό σύνδρομο, σπασμοί, νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο, ζάλη, ίλιγγος, κεφαλαλγία, υπνηλία ³ , ανησυχία, μειωμένη εγρήγορση, τρόμος, όραση θαμπή, διαταραχή της μνήμης, μυόκλωνος, αφασία της έκφρασης, παραισθησία,

¹ Σε συμπτωματικούς ασθενείς, πρέπει να παρακολουθείται το επίπεδο υγρών και ηλεκτρολυτών

² Βλέπε παράγραφο 4.4.

³ Η τραζοδόνη είναι ένα κατασταλτικό αντικαταθλιπτικό και η υπνηλία, που ενίοτε παρατηρείται κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, συνήθως εξαφανίζεται κατά τη συνέχιση της θεραπείας.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα MedDRA	Όχι γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
	δυστονία, αλλαγή της γεύσης.
Καρδιακές διαταραχές:	Καρδιακές αρρυθμίες ⁴ (που περιλαμβάνουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, αίσθημα παλμών, πρώιμες κοιλιακές συστολές, ζεύγη έκτακτων κοιλιακών συστολών, κοιλιακή ταχυκαρδία), βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, ανωμαλίες του ΗΚΓ (παράταση του QT) ²
Αγγειακές διαταραχές	Ορθοστατική υπόταση, υπέρταση, συγκοπή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πινική συμφορήση, δύσπνοια
Γαστρεντερικές διαταραχές:	ναυτία, έμετος, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, στομαχικό άλγος, γαστρεντερίτιδα, αυξημένη σιελόρροια, παραλυτικός ειλός.
Διαταραχές ήπατος - χοληφόρων	Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένου ίκτερου και ηπατοκυτταρικής βλάβης) ⁵ , ενδοηπατική χολόσταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, κνησμός, υπερίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:	Πόνος σε άκρο, οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού	Διαταραχές της ούρησης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πριαπισμός ⁶
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	Αδυναμία, οίδημα, γριπώδη συμπτώματα, κόπωση, θωρακικό άλγος, πυρετός
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων

4.9 Υπερδοσολογία

Χαρακτηριστικά τοξικότητας

Οι συχνότερα αναφερόμενες αντιδράσεις στην υπερδοσολογία ήταν υπνηλία, ζάλη, ναυτία και έμετος. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν κώμα, ταχυκαρδία, υπόταση, υπονατριαιμία, σπασμοί και αναπνευστική ανεπάρκεια. Τα καρδιακά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν βραδυκαρδία, παράταση του διαστήματος QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου. Τα συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθούν εντός 24 ωρών ή περισσότερο μετά την υπερδοσολογία.

Υπερδοσολογίες τραζοδόνης σε συνδυασμό με άλλα αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν σεροτονινεργικό σύνδρομο.

⁴ Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η τραζοδόνη είναι ένα λιγότερο καρδιοτοξικό φάρμακο από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και, σύμφωνα με κλινικές μελέτες, το φάρμακο μπορεί να είναι λιγότερο πιθανόν να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες στον άνθρωπο. Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιοπάθεια δείχνουν ότι η τραζοδόνη μπορεί να είναι αρρυθμογόνος σε ορισμένους ασθενείς στο συγκεκριμένο πληθυσμό.

⁵ Σπάνια, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην ηπατική λειτουργία, ενίοτε σοβαρές. Αν παρατηρηθούν οι ενέργειες αυτές, η τραζοδόνη πρέπει να διακοπεί αμέσως.

⁶ Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο στην τραζοδόνη. Το ενδεχόμενο χρήσης ενεργού άνθρακα πρέπει να εξετασθεί σε ενήλικες, που έλαβαν περισσότερα από 1 g τραζοδόνης ή σε παιδιά, που πήραν περισσότερα από 150 mg τραζοδόνης εντός 1 ώρα πριν την προσέλευση τους στο γιατρό. Εναλλακτικά, σε ενήλικες, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο πλύσης στομάχου εντός 1 ώρας από την κατάποση εν δυνάμει απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

Ο ασθενής να παρακολουθείται επί τουλάχιστον 6 ώρες μετά την κατάποση (ή 12 ώρες αν έχει ληφθεί σκεύασμα διατηρούμενης αποδέσμευσης). Να παρακολουθείται η ΑΠ, ο σφυγμός και η Κλίμακα Κώματος Γλασκόβης (Glasgow Coma Scale, GCS) Αν το επίπεδο της GCS είναι μειωμένο, να παρακολουθείται ο κορεσμός οξυγόνου Σε συμπτωματικούς ασθενείς, απαιτείται παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας

Για τις μεμονωμένους σύντομους σπασμούς δεν απαιτείται θεραπεία Να ελέγχετε τους συχνούς ή παρατεταμένους σπασμούς με ενδοφλέβια χορήγηση διαζεπάμης (0,1-0,3 mg/kg βάρους σώματος) ή λοραζεπάμης (4 mg σε ενήλικα και 0,05 mg/kg σε παιδί). Αν τα μέτρα αυτά δεν θέσουν υπό έλεγχο τις κρίσεις, μπορεί να είναι χρήσιμη η ενδοφλέβια έγχυση φαινοytoίνης. Χορηγήστε οξυγόνο και διορθώστε την διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας και τις μεταβολικές διαταραχές όπως απαιτείται.

Σε περίπτωση υπότασης και υπερβολικής καταστολής, η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Εάν επιμένει η σοβαρή υπόταση, να εξετάσετε το ενδεχόμενο να χρησιμοποιήσετε ινотρόπα φάρμακα, π.χ. ντοπαμίνη ή δοβουταμίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοαναληπτικά, αντικαταθλιπτικά.

Κωδικός ATC: N06AX05

Η τραζοδόνη είναι ένα παράγωγο τριαζολοπυριδίνης, η οποία είναι αποτελεσματική στη θεραπεία καταθλιπτικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, που σχετίζεται με άγχος και διαταραχές του ύπνου (κωδικός ATC: N06AX05) και χαρακτηρίζεται από βραχύ χρονικό διάστημα λανθάνουσας δράσης (περίπου μίας εβδομάδας)

Η τραζοδόνη είναι ένας αναστολέας της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και ανταγωνιστής των 5-HT₂ υποδοχέων, η ενεργοποίηση των οποίων συχνά συσχετίζεται με αϋπνία, άγχος, ψυχοκινητική διέγερση και αλλαγές της σεξουαλικής λειτουργίας.

Αντίθετα από τα άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα, η τραζοδόνη δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με γλαύκωμα και διαταραχές του ουροποιητικού συστήματος, δεν ασκεί εξωπυραμιδικές ενέργειες και δεν ενισχύει την αδρενεργική διαβίβαση. Καθώς δεν ασκεί αντιχολινεργική δράση, η τραζοδόνη δεν ασκεί τις τυπικές δράσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στην καρδιακή λειτουργία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τραζοδόνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μετά από εφάπαξ χορήγηση των 75mg, 150mg και των 300mg, και μετά από επανειλημμένη χορήγηση των 300mg (μία φορά καθημερινά μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάσταση)

Η δόση των 75mg αφορά μισό δισκίο των 150mg.

	75 mg (single dose)	150 mg (single dose)	300 mg (single dose)		300 mg (repeated dose)
C _{max} * (ng/mL)	294 (71,4)	531 (143)	1179 (583)	C _{max,ss} * (ng/mL)	1812 (620)

AUC _{0-∞} *	8658 (2833)	16388 (5419)	30983 (12522)	AUC _{ss} *	29131 (9931)
(h·ng/mL)				(h·ng/mL)	
T _{max} **	8,00 (2,00-30,0)	6,00 (2,00-30,0)	7,00 (2,00-14,0)	T _{max} **	8,00 (3,00-16,0)
(h)				(h)	

* mean (standard deviation); ** median (range)

C_{max} = maximum plasma concentration; C_{max,ss} = max plasma concentration at steady-state; AUC_{0-∞} = area under the curve from time 0 and extrapolated to infinity; AUC_{ss} = area under the curve at steady-state; T_{max} = time to reach to maximum concentration

In-vitro μελέτες σε μικροσώματα ανθρωπίνου ήπατος δείχνουν ότι η τραζοδόνη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P4503A4 (CYP3A4).

Μετά την πρώτη χορήγηση, η ημιπερίοδος ζωής της τραζοδόνης παρατεταμένης αποδεσμευσης είναι περίπου ανάμεσα σε 10 και 13 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα: Η LD₅₀ της από το στόμα χορηγούμενης τραζοδόνης είναι 610 mg/kg σε ποντικούς, 486 mg/kg σε αρουραίους και 560 mg/kg σε κουνέλια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρήθηκαν ήταν καταστολή, σιελόρροια, βλεφαρόπτωση και κλονικοί σπασμοί.

Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων: Μελέτες υποχρόνιας τοξικότητας διεξήχθησαν σε αρουραίους, κουνέλια και σκύλους και χρόνιας τοξικότητας σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Οι από του στόματος δόσεις, που χορηγήθηκαν κυμαίνονταν από 15 έως 450 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους, 15 έως 100 mg/kg/ημέρα σε κουνέλια, 3 έως 100 mg/kg/ημέρα σε σκύλους και 20 έως 80 mg/kg/ημέρα σε πιθήκους. Σε αρουραίους, η θεραπεία προκάλεσε υπερτροφία των ηπατοκυττάρων και λείο ενδοπλασματικό δίκτυο με επακόλουθη ηπατομεγαλία. Η ενέργεια αυτή αποτελεί αποτέλεσμα μηχανισμού αποτοξίνωσης και δεν μπορεί να ερμηνευθεί ως παθολογικό συμβάν. Επιπλέον, θανατηφόροι δόσεις επίσης προκάλεσαν ενέργειες, που ήδη παρατηρούνται σε μελέτες οξείας τοξικότητας. Το σχετικό επίπεδο NOEL (Επίπεδο στο Οποίο Δεν Παρατηρείται Ανεπιθύμητη Ενέργεια, No Observed Adverse Effect Level) ήταν 30 mg/kg/ημέρα. Σε κουνέλια, μόνο κατασταλτικές του ΚΝΣ ενέργειες παρατηρήθηκαν με σχετική NOEL 50 mg/kg/ημέρα. Σε σκύλους, τα συμπτώματα, που παρατηρούνται με την οξεία δηλητηρίαση επιδεινώθηκαν όταν χορηγήθηκαν επανειλημμένες δόσεις και η σχετική NOEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα. Οι πίθηκοι φάνηκε να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα από τους σκύλους, καθώς παρουσίασαν μόνο φαρμακοδυναμικές διαταραχές. Η NOEL ήταν 20 mg/kg/ημέρα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα. Σε αρουραίους σε δόση 300 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα. Μελέτες τερατογένεσης σε αρουραίους έδειξαν αυξημένες εμβρυοκτόνους επιδράσεις, μόνο σε δόσεις, οι οποίες ήταν τοξικές για τον οργανισμό της μητέρας (300-450 mg/kg/ημέρα). Σε κουνέλια παρατηρήθηκαν εμβρυοκτόνοι ενέργειες και σπάνια περιστατικά συγγενών ανωμαλιών μόνο σε δόσεις, οι οποίες ήταν τοξικές για τη μητέρα (210-450 mg/kg/ημέρα). Ως προς την έλλειψη άμεσων επιδράσεων στο έμβρυο συνηγορούν μελέτες που αφορούν την διέλευση της τραζοδόνης από τον πλακουντιακό φραγμό σε αρουραίους: μόνο αμελητέες συγκεντρώσεις του φαρμάκου παρατηρήθηκαν στον εμβρυϊκό ιστό και το αμνιακό υγρό. Περι- και μετα-γενετικές μελέτες σε αρουραίους έδειξαν μειωμένη μόνο αύξηση του βάρους σώματος των κουταβιών σε δόσεις, που υπερέβαιναν τα 30 mg/kg/ημέρα.

Μεταλλαξιγένεση. *In-vitro* δοκιμασίες μεταλλαξιγένεσης (σε βακτηριακά κύτταρα, σε κύτταρα V77 Κινέζικων χάμστερ, σε κύτταρα λεμφώματος τρωκτικών, σε χρωμοσωμικές αλλοιώσεις κυττάρων CHO, CHL/IU και ανθρωπίνων λεμφοκυττάρων) και *in vivo* δοκιμασίες μεταλλαξιγένεσης (μικροπυρήνα ποντικών και ανάλυση χρωμοσωμικής μεταφάσης σε αρουραίους) δεν κατέδειξαν ενέργειες μεταλλαξιγένεσης.

Καρκινογόνος δυνατότητα. Μελέτες, που διεξήχθησαν σε ποντικούς και αρουραίους, δεν κατέδειξαν δυνατό κίνδυνο όγκων.

Αντιγονικότητα. Η τραζοδόνη αποδείχθηκε ότι δεν ασκεί αντιγονική δράση.

Καρδιοτοξικότητα. Οι καρδιαγγειακές ενέργειες της τραζοδόνης μελετήθηκαν σε αρουραίους, ινδικά χοιρίδια, γάτες και σκύλους. Το φάρμακο αποδείχθηκε ότι δεν ασκούσε σχεδόν καμία καρδιοτοξική δράση καθώς δεν προκαλούσε αλλαγή στα ίχνη του ΗΚΓ με δόσεις, οι οποίες δεν προκαλούν υπόταση.

Ενέργειες στις ορμόνες. Εφάπαξ δόσεις άνω των 20 mg/kg, οι οποίες χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά σε θηλυκούς αρουραίους προκάλεσαν ήπια αύξηση της προλακτίνης. Η επίδραση αυτή εξαφανίσθηκε μετά από χρόνια χορήγηση σε συνδυασμό με τροφή.

Φαρμακευτική εξάρτηση. Δύο μελέτες, που διεξήχθησαν σε αρουραίους απέκλεισαν τη δυνατότητα το φάρμακο να προκαλεί φαρμακευτική εξάρτηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

TRITTICO 150 mg δισκία:

Πυρήνας

Contramid granulated (pre-gelatinized modified starch)

Hypromellose

Silica Colloidal Anhydrous

Sodium Stearyl Fumarate

Επικάλυψη

Opadry II yellow (Polyvinyl Alcohol-part. hydrolyzed, Titanium Dioxide, Macrogol/Peg 3350, Talc, Iron Oxide Yellow, Iron Oxide Red)

300 mg δισκία:

Πυρήνας

Contramid granulated (pre-gelatinized modified starch)

Hypromellose

Silica Colloidal Anhydrous

Sodium Stearyl Fumarate

Επικάλυψη

Opadry II pink (Polyvinyl Alcohol-part. hydrolyzed, Titanium Dioxide, Macrogol/Peg 3350, Talc, Iron Oxide Yellow, Iron Oxide Red)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί καμία ιδιαίτερη συνθήκη φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

TRITTICO 150 mg παρατεταμένης αποδεσμευσης επικαλυμμένα δισκία: PVC-PVDC/Al blister, που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 30 δισκία το καθένα.

TRITTICO 300 mg παρατεταμένης αποδεσμευσης επικαλυμμένα δισκία: PVC-PVDC/Al blister, που περιέχουν 10, 14, 20, 28, 30 δισκία το καθένα.

Μπορεί να μην βγουν στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Τα αχρησιμοποίητα προϊόντα ή απόβλητα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Angelini Pharma Hellas Μονοπρόσωπη ΑΒΕΕ Παραγωγής & Εμπορίας Φαρμάκων
4 Ρούπελ & 17^ο χμ. ΕΟ Αθηνών Λαμίας

14564 Νεα Κηφισιά

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΑΡΙΘΜΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Trittico 150 mg: 94839/20-12-2016 (Ορθη επανάληψη: **94839/20-12-16**)

Trittico 300 mg: 94840/20-12-2016 (Ορθη επανάληψη: **94840/20-12-16**)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Trittico 150 mg: 94839/20-12-2016 (Ορθη επανάληψη: **94839/20-12-16**)

Trittico 300 mg: 94840/20-12-2016 (Ορθη επανάληψη: **94840/20-12-16**)

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ