

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azoneurax, 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Azoneurax, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Azoneurax, 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 75 mg trazodonu chlorowodorku.

Azoneurax, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:
Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 150 mg trazodonu chlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

75 mg: Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 11 mg sacharozy.

150 mg: Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 22 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Azoneurax 75 mg: Białe lub żółtawe, obustronnie wypukłe, niepowleczone tabletki w kształcie kapsułki, o długości 10,5 mm i szerokości 4,0 mm, po każdej stronie tabletki znajdują się dwie linie podziału umożliwiające dzielenie tabletki na trzy części. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Azoneurax 150 mg: Białe lub żółtawe, obustronnie wypukłe, niepowleczone tabletki w kształcie kapsułek, o długości 14,0 mm i szerokości 6,0 mm, po każdej stronie tabletki znajdują się dwie linie podziału umożliwiające dzielenie tabletki na trzy części. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie depresji o różnej etiologii, w tym rodzajów depresji związanych z:

- lękiem
- zaburzeniami snu
- zaburzeniami seksualnymi pochodzenia nieorganicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy należy stosować wyłącznie u pacjentów dorosłych.

Dorośli

75–150 mg na dobę w dawce pojedynczej wieczorem przed snem. Dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów hospitalizowanych dawkę można zwiększyć do 600 mg na dobę w dawkach podzielonych.

Dawka 150 – 200 mg na dobę jest stosowana w leczeniu zaburzeń seksualnych.

Pacjenci w podeszłym wieku i wyniszczeni

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub u pacjentów wyniszczonych wynosi 100 mg na dobę w kilku dawkach podzielonych lub w dawce pojedynczej, podanej wieczorem przed snem (patrz punkt 4.4). Dawkę można stopniowo zwiększać pod kontrolą lekarza w zależności od tolerancji i skuteczności, tak jak opisano w dawkowaniu dla dorosłych, jednak zasadniczo nie należy u tych pacjentów stosować dawek pojedynczych większych niż 100 mg. Mało prawdopodobne, aby zaszła konieczność zwiększenia dawki dobowej powyżej 300 mg.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować trazodonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Trazodon podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu (patrz punkt 5.2), jego stosowanie może się także wiązać z działaniem hepatotoksycznym (patrz punkty 4.4 i 4.8). Z tych powodów należy zachować ostrożność, przepisując go pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w przypadkach ciężkiej niewydolności. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

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

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Leczenie należy rozpocząć od podawania dawki wieczornej, zwiększając stopniowo dawkę dobową. Produkt leczniczy Azoneurax może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. Leczenie powinno trwać co najmniej miesiąc. Tabletki z zaznaczoną linią podziału można dzielić na trzy części, co umożliwi stopniowe zwiększanie dawki w zależności od nasilenia choroby, masy ciała, wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Należy unikać nagłego odstawienia. Podczas odstawiania leczenia dawkę należy stopniowo zmniejszać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów będących pod wpływem alkoholu lub leków nasennych.
- Ostra faza zawału mięśnia sercowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować produktu leczniczego Azoneurax u dzieci i młodzieży poniżej 18. lat. Nie prowadzono długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku pod kątem wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój poznawczy i behawioralny.

W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi stwierdzono częstsze występowanie zachowań samobójczych (próby samobójcze i plany samobójcze), a także wrogości (agresja, negacja, złość), niż u otrzymujących placebo.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ można nie uzyskać poprawy w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji 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 poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych, szczególnie na początku leczenia, należy przepisywać pacjentowi podczas wizyty jedynie ograniczone ilości trazodonu.

Zaleca się ostrożne dawkowanie i regularną kontrolę u pacjentów z:

- padaczką, należy zwłaszcza unikać nagłego zwiększania lub zmniejszania dawki;
- zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, zwłaszcza ciężkimi;
- chorobami serca, takimi jak dusznica bolesna, zaburzenia przewodnictwa lub blok przedsionkowo-komorowy różnego stopnia, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego;
- nadczynnością gruczołu tarczowego;
- zaburzeniami oddawania moczu, takimi jak rozrost gruczołu krokowego, mimo tego że trazodon wywiera jedynie nieznaczne działanie cholinolityczne;
- ostrą jaskrą z wąskim kątem, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, mimo tego że trazodon wywiera tylko nieznaczne działanie cholinolityczne.

Leczenie trazodonem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczka.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi chorobami psychiatrycznymi może prowadzić do nasilenia objawów psychiatrycznych. Mogą nasilać się myśli paranoidalne. Podczas leczenia trazodonem pacjentów z psychozą maniakalno-depresyjną epizod depresyjny może przejść w epizod manii. W takim przypadku trazodon należy odstawić.

Odnotowano interakcje w postaci wystąpienia zespołu serotoniny lub złośliwego zespołu neuroleptycznego podczas jednoczesnego stosowania innych substancji o działaniu serotonergicznym, w tym innych leków przeciwdepresyjnych (m.in. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, selektywnych i nieselektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorów monoaminooksydazy) oraz leków neuroleptycznych. Donoszono też o przypadkach złośliwego zespołu neuroleptycznego zakończonych zgonem w następstwie jednoczesnego stosowania neuroleptyków, dla których zespół ten jest znanym możliwym działaniem niepożądanym. Dalsze informacje – patrz punkty 4.5 i 4.8.

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 odnotowano występowanie hipotonii, włącznie z hipotonią ortostatyczną i omdleniami. Podczas jednoczesnego stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze i trazodonu może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki leku hipotensyjnego.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku może częściej wystąpić hipotonia ortostatyczna, senność lub inne skutki działania cholinolitycznego trazodonu. Podczas jednoczesnego stosowania trazodonu z innymi lekami psychotropowymi lub obniżającymi ciśnienie tętnicze należy uważnie rozważyć możliwość addytywnego efektu działania tych leków, a także uwzględnić obecność czynników ryzyka, takich jak np. choroba współistniejąca, które mogą zaostrzać wymienione powyżej działania trazodonu. W związku z tym należy informować pacjentów (oraz ich opiekunów) o możliwości wystąpienia

takich reakcji i zalecić ich śledzenie po rozpoczęciu leczenia, zarówno przed jak i po zwiększeniu dawki.

Kończąc leczenie trazodonem, zwłaszcza stosowanym długotrwale, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do całkowitego odstawienia leku, aby zminimalizować wystąpienie objawów odstawienia w postaci nudności, bólu głowy i złego samopoczucia.

Brak dowodów na uzależniające działanie trazodonu chlorowodoru.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, bardzo rzadko odnotowano wydłużenie odstępu QT po stosowaniu trazodonu. Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy trazodon jest stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstę QT. Należy zachować ostrożność, stosując trazodon u pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami krążenia, w tym z chorobami związanymi z wydłużeniem odstępu QT.

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie trazodonu w surowicy. Dalsze informacje – patrz punkt 4.5.

Tak jak w przypadku innych leków alfa-adrenolitycznych, trazodon bardzo rzadko wiązano z występowaniem priapizmu. Priapizm można leczyć, wstrzykując do ciała jamistych penisa lek alfa-adrenomimetyczny, np. adrenalinę lub metaraminol. Znane są jednak doniesienia o priapizmie spowodowanym stosowaniem trazodonu, wymagającym interwencji chirurgicznej lub prowadzącym do trwałej dysfunkcji seksualnej. W razie podejrzenia takiego działania niepożądanego należy niezwłocznie odstawić lek.

Wpływ na wyniki badania moczu.

W immunologicznych badaniach przesiewowych wykonywanych w celu wykrycia obecności narkotyków w moczu, reakcja metabolitu trazodonu meta-chlorofenylpiperazyny (m-CPP) o strukturze podobnej do metylenodioksymetamfenaminy (MDMA, ekstazy), może powodować fałszywie dodatnie wyniki dla amfetaminy. W takich przypadkach wyniku „dodatniego” nie należy uznawać za rozstrzygający. Wynik badania przesiewowego należy potwierdzić, wykonując dodatkowe badanie metodą spektrometrii mas lub metodą chromatografii cieczowej – tandemowej spektrometrii mas (LC MS/MS).

Tabletki Azoneurax zawierają sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ogólne

Trazodon może nasilać działanie uspokajające leków przeciwpsychotycznych, nasennych, uspokajających, przeciwłękowych i przeciwhistaminowych; w takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawek stosowanych leków. Metabolizm leków przeciwdepresyjnych zostaje przyspieszony w wyniku oddziaływania na wątrobę doustnych środków antykoncepcyjnych, fenytoiny, karbamazepiny i barbituranów. Cymetydyna i niektóre leki przeciwpsychotyczne hamują metabolizm leków przeciwdepresyjnych.

Inhibitory CYP3A4

Badania *in vitro* dotyczące metabolizmu leków wykazały prawdopodobieństwo interakcji między trazodonem a silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak erytromycyna, ketokonazol, itraconazol, rytonawir, indynawir i nefazodon. Jest prawdopodobne, że inhibitory CYP3A4 mogą znacznie zwiększać stężenie trazodonu w osoczu. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników potwierdzono, że stosowanie rytonawiru w dawce 200 mg dwa razy na dobę zwiększa ponad dwukrotnie stężenie trazodonu w osoczu, wywołując nudności, omdlenia i hipotonię.

Jeśli trazodon jest stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu. Jeśli to jednak możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania trazodonu z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Karbamazepina

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny zmniejsza stężenie trazodonu w osoczu. Stosowanie karbamazepiny w dawce dobowej 400 mg prowadziło do zmniejszenia stężenia trazodonu i jego czynnego metabolitu m-chlorofenylopiperyliny w osoczu, odpowiednio o 76% i 60%. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów w celu ustalenia, czy nie jest konieczne zwiększenie dawki trazodonu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Należy unikać jednoczesnego stosowania ze względu na ryzyko interakcji. Możliwe jest wystąpienie zespołu serotoninowego i działań niepożądanych ze strony układu krążenia.

Fluoksetyna

Rzadko informowano o zwiększeniu stężenia trazodonu w osoczu i działaniach niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną, inhibitorem CYP1A2 i CYP2D6. Mechanizm tej interakcji farmakokinetycznej nie został w pełni poznany. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (zespołu serotoninowego).

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)

Znane są sporadyczne doniesienia o możliwych interakcjach trazodonu z inhibitorami monoaminooksydazy. Wprawdzie niektórzy lekarze stosują oba te leki w leczeniu skojarzonym, jednak nie zaleca się stosowania trazodonu podczas leczenia inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) ani przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Nie zaleca się także stosowania IMAO przez okres tygodnia po odstawieniu trazodonu.

Pochodne fenotiazyny

Obserwowano ciężką hipotonię ortostatyczną podczas jednoczesnego stosowania z pochodnymi fenotiazyny, np. chlorpromazyną, flufenazyną, lewomepromazyną lub perfenazyną.

Preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

Działania niepożądane mogą wystąpić częściej, jeśli trazodon jest stosowany jednocześnie z preparatami dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Środki znieczulające i zwiotczające mięśnie szkieletowe

Trazodonu chlorowodorek może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe oraz wziewnych środków znieczulających, należy więc zachować ostrożność przy ich jednoczesnym stosowaniu z trazodonem.

Lewodopa

Leki przeciwdepresyjne mogą przyspieszać metabolizm lewodopy.

Warfaryna

Istnieją doniesienia o zmianach wartości czasu protrombinowego u pacjentów leczonych jednocześnie trazodonem i warfaryną.

Digoksylna i fenytoina

Jednoczesne stosowanie trazodonu może zwiększać stężenie digoksylny lub fenytoiny w surowicy. Należy rozważyć monitorowanie stężenia tych leków w surowicy pacjentów.

Inne leki

Jednoczesne stosowanie trazodonu z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT może zwiększać ryzyko niemierności komorowych, w tym *torsade de pointes*. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z trazodonem. Ponieważ trazodon jest jedynie bardzo słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i nie wpływa na zmianę

ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na tyraminę, nie jest prawdopodobne zaburzenie działania hipotensyjnego wywieranego przez związki podobne do guanetydyny. Jednak wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych sugerują, że trazodon może znacznie osłabiać działanie klonidyny. Choć nie są znane doniesienia dotyczące interakcji klinicznych trazodonu z innymi lekami hipotensyjnymi, należy wziąć pod uwagę taką możliwość.

Alkohol

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane z badań na ograniczonej liczbie kobiet w ciąży (mniej niż 200) nie wskazują na niepożądane oddziaływanie trazodonu na przebieg ciąży lub zdrowie płodu i noworodka. Obecnie nie są dostępne inne dane epidemiologiczne. 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). Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży. Jeśli trazodon stosowano aż do porodu, należy obserwować noworodka pod kątem wystąpienia objawów odstawienia.

Karmienie piersią

Ograniczone dane wskazują, że trazodon jest wydzielany w niewielkich ilościach do mleka kobiecego, jednak nie są znane ilości czynnego metabolitu wydzielanego do mleka. Ze względu na niedostateczne dane należy podjąć decyzję dotyczącą dalszego karmienia piersią lub dalszego przyjmowania trazodonu, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia trazodonem dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Informowano o przypadkach występowania myśli i działań samobójczych podczas leczenia trazodonem lub w krótkim czasie po jego odstawieniu (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych trazodonem odnotowano występowanie poniższych działań niepożądanych, przy czym niektóre z nich występują często u pacjentów z nieleczoną depresją.

| 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, trombocytopenia, eozynofilia, leukopenia i niedokrwistość) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje alergiczne |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hiponatremia ¹ , utrata masy ciała, jadłowstręt, zwiększone łaknienie |
| 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, zaburzenia równowagi, ból głowy, senność ³ , niepokój (głównie ruchowy), osłabienie czujności, drżenie, nieostre widzenie, zaburzenia pamięci, drgawki kloniczne, afazja ekspresywna, parestezje, dystonia, zmiana smaku |
| Zaburzenia serca | Niemiarowości serca ⁴ (w tym <i>torsade de pointes</i> , palpitacje, przedwczesne skurcze komorowe, pary pobudzeń komorowych, tachykardia komorowa), bradykardia, tachykardia, nieprawidłowe EKG (wydłużenie odstępu QT) ² |
| Zaburzenia naczyniowe | Hipotonia ortostatyczna, 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 żołądka i jelit, ślinotok, porażenna niedrożność jelita |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Nieprawidłowa czynność wątroby (w tym żółtaczką i uszkodzenia 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 | Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych |

¹ U pacjentów z takimi objawami należy regularnie kontrolować poziom płynów i elektrolitów.

² Patrz także punkt 4.4.

³ Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu uspokajającym, a senność - pojawiająca się w pierwszych dniach leczenia - zwykle ustępuje podczas dalszego stosowania.

⁴ Badania na zwierzętach wykazały słabsze działanie kardi toksyczne trazodonu niż trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a badania kliniczne sugerują, że mniejsze jest prawdopodobieństwo wywołania przez niego niemiaryowości serca u ludzi. Badania kliniczne z udziałem pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami serca wskazują, że trazodon może wywołać niemiaryowości serca u niektórych pacjentów z tej populacji.

⁵ Rzadko donoszono o zaburzeniach czynności wątroby, niekiedy ciężkich. W przypadku ich wystąpienia należy niezwłocznie odstawić trazodon.

⁶ Patrz też 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 objawy przedawkowania obejmują senność, zawroty głowy, nudności i wymioty. W cięższych przypadkach odnotowano śpiączkę, tachykardię, hipotonię, 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 znane antidotum swoiste dla trazodonu. Należy rozważyć podanie w ciągu godziny od przedawkowania 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 obserwować pacjenta przez co najmniej 6 godzin po przedawkowaniu (lub 12 godzin, jeśli przyjęto produkt o zmodyfikowanym uwalnianiu). Należy kontrolować ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i ocenić poziom świadomości pacjenta przy użyciu skali Glasgow (GCS). Jeśli liczba punktów GCS jest zmniejszona, należy kontrolować nasycenie tlenem. Zaleca się 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; 0,05 mg/kg mc. u dzieci). Jeśli te środki okażą się niewystarczające do powstrzymania drgawek, można podać dożylnie fenytoinę. Jeśli zajdzie taka potrzeba, należy podać tlen i wyrównać równowagę kwasowo-zasadową oraz zaburzenia metaboliczne.

W razie wystąpienia hipotonii i nadmiernej sedacji leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Jeśli nadal utrzymuje się ciężka hipotonia, należy rozważyć podanie leku o działaniu inotropowym, np. dopaminy lub dobutaminy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX05.

Trazodon jest pochodną triazolopirydyny skuteczną w leczeniu zaburzeń depresyjnych, w tym depresji przebiegającej z lękiem i zaburzeniami snu. Jego działanie terapeutyczne ujawnia się już po około tygodniu leczenia.

Trazodon jest antagonistą receptorów serotoniny 5-HT₂ i inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny. Działanie przeciwłękowe, poprawiona jakość snu i pozytywny wpływ na funkcje seksualne są również związane z blokowaniem postsynaptycznych receptorów 5-HT₂ obok działania przeciwdepresyjnego trazodonu. Ponadto trazodon może działać jako agonista 5-HT₁ i autoreceptorów. Trazodon wykazuje również działanie alfa-adrenolityczne poprzez blokowanie receptorów alfa-1-adrenergicznych. Nie wykazano powinowactwa do receptorów muskarynowych ani dopaminergicznych. Trazodon (w przeciwieństwie do większości innych leków przeciwdepresyjnych) pozytywnie wpływa na strukturę snu: skraca czas zasypiania, wydłuża całkowity czas trwania i głębokość snu, nie skraca fazy REM i przedłuża latencję REM.

W przeciwieństwie do innych psychotropowych leków trazodon może być stosowany u pacjentów z jaskrą i zaburzeniami układu moczowego. Ponadto trazodon nie wywiera działania pozapiramidowego, nie nasila przekąźnictwa adrenergicznego, a także jest pozbawiony działania cholinolitycznego. Trazodon nie wykazuje typowego dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych działania na mięsień sercowy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg trazodonu w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) wynoszące około 0,7 $\mu\text{g/ml}$ osiągnięte jest po 4 godzinach, przy czym wartość pola pod krzywą stężenia leku w zależności od czasu (AUC) wynosi około 8 $\mu\text{g/ml/h}$. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 150 mg trazodonu w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu C_{max} , wynoszące około 1,2 $\mu\text{g/ml}$, jest osiągnięte po 4 godzinach od podania. Okres półtrwania leku wynosi około 12 godzin, a wartość AUC około 18 $\mu\text{g/ml/h}$.

Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że trazodon jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Testy ostrej i przewlekłej toksyczności u różnych gatunków zwierząt laboratoryjnych wykazały, że trazodon jest bardzo dobrze tolerowany.

Toksyczność po podaniu jednorazowym

LD50 trazodonu po podaniu doustnym wynosiła u myszy 610 mg/kg mc., u szczura - 486 mg/kg mc., a u królika - 560 mg/kg mc. Po podaniu dużych dawek leku obserwowano działanie sedatywne, ślinotok, opadanie powiek i drgawki kloniczne.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Badania toksyczności podostrej trazodonu przeprowadzono na szczurach, królikach i psach, a badania toksyczności przewlekłej - na szczurach, psach i małpach. W badaniach na szczurach stwierdzono przerost komórek wątrobowych oraz gładkiej siateczki endoplazmatycznej, czego następstwem było powiększenie wątroby. Działanie to było efektem nasilenia procesów metabolicznych i nie może być interpretowane jako zdarzenie patologiczne. Dawki śmiertelne powodowały ponadto działania obserwowane także w badaniach toksyczności ostrej. Maksymalna dawka, po której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (No Observed Adverse Effect Level = NOAEL), wynosiła 30 mg/kg mc./dobę. Jedynie w badaniach na królikach obserwowano działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy, przy względnej wartości NOAEL wynoszącej 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach na psach objawy obserwowane po zatruciu ostrym nasilały się po wielokrotnym przyjmowaniu trazodonu, a wartość NOAEL wynosiła 10 mg/kg mc./dobę. U małp działanie toksyczne leku było słabiej zaznaczone niż u psów, stwierdzono jedynie zaburzenia wynikające z profilu farmakodynamicznego leku. Wartość NOAEL wynosiła 20 mg/kg mc./dobę.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Nie obserwowano wpływu trazodonu w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę na płodność szczurów. Badania działania teratogennego przeprowadzone na szczurach wykazały zwiększony odsetek przypadków obumarcia zarodka po stosowaniu dawek toksycznych dla matki (300–450 mg/kg mc./dobę). W badaniach na królikach obserwowano zwiększenie liczby przypadków obumarcia zarodka i rzadkie przypadki wad rozwojowych jedynie po podaniu dawek toksycznych dla matki (150–450 mg/kg mc./dobę). W badaniach transportu łożyskowego trazodonu u szczurów nie stwierdzono bezpośredniego działania toksycznego na zarodki, gdyż trazodon przenikał przez barierę łożyskową jedynie w minimalnym stopniu, osiągając nieistotne stężenia w tkankach zarodka i w płynie owodniowym. Badania przeprowadzone na szczurach w okresie okołoporodowym i po porodzie wykazały jedynie zmniejszenie masy ciała noworodków po podaniu dawek powyżej 30 mg/kg mc./dobę.

Mutagenność

Przeprowadzone badania *in vitro* (testy na komórkach bakteryjnych, komórkach V77 chomika chińskiego, mysich komórkach chłoniaka, testy aberracji chromosomowych na komórkach CHO, CHL/IU i ludzkich limfocytach) oraz badania *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy oraz analiza metafaz chromosomowych u szczura) nie wykazały bezpośredniego działania mutagennego trazodonu.

Potencjalne działanie rakotwórcze

Badania przeprowadzone na myszach i szczurach nie wykazały ryzyka powstawania guzów nowotworowych.

Właściwości antygenowe

Trazodon nie ma właściwości antygenowych.

Działanie kardi toksyczne

Wpływ trazodonu na układ krążenia badano na szczurach, świnkach morskich, kotach i psach. Lek wykazywał niemal całkowity brak działania kardi toksycznego – nie stwierdzono żadnych zaburzeń zapisu elektrokardiograficznego po podawaniu dawek nie wywołujących hipotonii.

Wpływ na czynność układu hormonalnego

Dootrzewnowe podanie trazodonu samicom szczurów w dawkach pojedynczych większych niż 20 mg/kg mc. zwiększało nieznacznie stężenie prolaktyny. Działanie to ustępowało podczas długotrwałego podawania leku z paszą.

Uzależnienie od leku

W dwóch badaniach przeprowadzonych na szczurach wykluczono jakiegokolwiek ryzyko powstania uzależnienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Wosk Carnauba
Powidon K-29/32
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

20, 30, 50, 60 lub 100 tabletek (Azoneurax 75 mg)
20, 30, 50, 60 lub 100 tabletek (Azoneurax 150 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26082, 26083

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.06.2023