

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Azoneurax 75 mg
Azoneurax 150 mg
tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním Azoneurax 75 mg obsahuje 75 mg trazodóniumchloridu.
Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním Azoneurax 150 mg obsahuje 150 mg trazodóniumchloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním Azoneurax 75 mg obsahuje 11 mg sacharózy.
Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním Azoneurax 150 mg obsahuje 22 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Azoneurax 75 mg: biele až nažltlé, bikonvexné neobalené tablety v tvare kapsuly, o dĺžke 10,5 mm a šírke 4,0 mm, na každej strane tablety sú dve ryhy, ktoré umožňujú rozdeliť tabletu na tretiny. Tabletú je možné rozdeliť na rovnaké dávky.

Azoneurax 150 mg: biele až nažltlé, bikonvexné neobalené tablety v tvare kapsuly, o dĺžke 14,0 mm a šírke 6,0 mm, na každej strane tablety sú dve ryhy, ktoré umožňujú rozdeliť tabletu na tretiny. Tabletú je možné rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek je indikovaný na liečbu depresíi rôznej etiológie, vrátane typov sprevádzaných:

- anxiétou
- poruchami spánku
- sexuálnymi dysfunkciami neorganického pôvodu

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek je indikovaný len dospelým pacientom.

Dávkovanie

Dospelí

75 – 150 mg/deň sa má podávať v jednej dávke večer pred spaním. Dávka sa môže zvýšiť až na 300 mg/deň s tým, že sa rozdelí na dve podania. U hospitalizovaných pacientov sa denná dávka môže ďalej zvýšiť až na 600 mg/deň a podávať v rozdelených dávkach.

Pri liečbe sexuálnej dysfunkcie sa odporúča dávka 150 – 200 mg denne.

Starší a oslabení pacienti

U pacientov vo veľmi vysokom veku alebo u oslabených pacientov je odporúčaná začiatočná dávka znížená na 100 mg denne, podávaná v rozdelených dávkach alebo ako jedna dávka večer pred spaním (pozri časť 4.4). Dávka sa môže postupne zvyšovať, ako je uvedené v časti „Dospelí“, pod dohľadom lekára a v závislosti od znášanlivosti a účinnosti. U týchto pacientov sa v zásade nemajú používať jednorazové dávky vyššie ako 100 mg. Je nepravdepodobné, že sa prekročí denná dávka 300 mg/deň.

Pediatrická populácia

Azoneurax sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov z dôvodu nedostatku údajov o bezpečnosti.

Porucha funkcie pečene

Trazodón sa extenzívne metabolizuje v pečeni, pozri časť 5.2, a bol tiež spájaný s hepatotoxicitou, pozri časti 4.4 a 4.8. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní lieku pacientom s poruchou funkcie pečene, zvlášť v prípade ťažkej poruchy funkcie pečene. Možno zvážiť pravidelné sledovanie funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Zvyčajne nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, ale pri predpisovaní lieku pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebná opatrnosť (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

S terapeutickým cyklom sa odporúča začať večer a postupne zvyšovať denné dávky. Liek sa môže užívať bez ohľadu na jedlo a v terapeutických cykloch s dĺžkou trvania najmenej 1 mesiac. Tablety je možné rozdeliť na tri časti, čo umožňuje upraviť dávkovanie podľa ochorenia, hmotnosti, veku a celkového stavu pacienta.

Náhlemu vysadeniu je potrebné sa vyhnúť. Pri vysadzovaní liečby sa má denná dávka znižovať postupne.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na trazodón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku uvedených v časti 6.1
- intoxikácia alkoholom a hypnotikami
- akútny infarkt myokardu

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pediatrická populácia

Azoneurax sa nemá používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov. Nie sú k dispozícii údaje o dlhodobej bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja.

Samovražedné správanie (pokus o samovraždu a plánovanie samovraždy) a hostilita (predovšetkým agresivnosť, protichodné správanie a zlosť) sa pozorovali v klinickej štúdii u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami častejšie ako u tých, ktorí dostávali placebo.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Keďže sa zlepšenie nemusí prejavíť počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti

musia byť starostlivo sledovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou samovražedných príhod alebo s významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresív u dospelých pacientov s psychickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov. Pacienti, obzvlášť tí s vysokým rizikom samovražedných myšlienok, majú byť najmä na začiatku liečby a po zmene dávky starostlivo sledovaní. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a nezvyčajných zmien v správaní a o nutnosti vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Na minimalizáciu potenciálneho rizika pokusov o samovraždu, predovšetkým na začiatku liečby, sa má v každej situácii predpisovať len najmenšie množstvo trazodónu.

Starostlivé dávkovanie a pravidelné sledovanie sa odporúča u pacientov s nasledujúcimi zdravotnými stavmi:

- epilepsia, má sa zabrániť najmä náhlemu zvýšeniu alebo zníženiu dávkovania
- porucha funkcie pečene alebo obličiek, predovšetkým keď je ťažká
- porucha srdca a srdcovej činnosti ako je angina pectoris, poruchy vedenia vzruchov alebo AV bloky rôzneho stupňa, nedávny infarkt myokardu
- hypertyreoidizmus
- poruchy močenia ako je hypertrofia prostaty, hoci sa problémy neočakávajú, pretože anticholinergický účinok trazodónu je len nepatrný
- akútny glaukóm so zatvoreným uhlom, zvýšený vnútroočný tlak, hoci sa výrazné zmeny neočakávajú pre nepatrný anticholinergický účinok trazodónu

Ak sa u pacienta vyskytne žltacka, liečba trazodónom sa musí ukončiť.

Pri podávaní antidepresív pacientom so schizofréniou alebo inými psychotickými poruchami môže dôjsť k zhoršeniu psychotických príznakov. Paranoidné myšlienky sa môžu zintenzívniť. Počas liečby trazodónom sa depresívna fáza môže zmeniť z manicko-depresívnej psychózy na manickú fázu. V takom prípade sa podávanie trazodónu musí ukončiť.

Interakcie ako sérotonínový syndróm/malígn neuroleptický syndróm boli popísané v prípade súbežného užívania iných sérotonínergicky pôsobiacich látok, ako sú iné antidepresíva (napr. tricyklické antidepresíva, SSRI, SNR a inhibítory MAO) a neuroleptiká. Malígn neuroleptický syndróm s fatálnym následkom sa hlásil v prípadoch súbežného podávania s neuroleptikami, pri ktorých je známe, že tento syndróm sa môže vyskytnúť ako nežiaduca reakcia. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.5 a 4.8.

Pretože agranulocytóza sa môže klinicky prejavovať príznakmi podobnými chrípke, bolesťou hrdla a horúčkou, v takých prípadoch sa odporúča kontrolovať hematologické parametre.

Výskyt hypotenzie, vrátane ortostatickej hypotenzie a synkopy, sa hlásil u pacientov užívajúcich trazodón. Súbežné podávanie antihypertenznej liečby a trazodónu si môže vyžadovať zníženie dávky antihypertenzíva.

Starší pacienti

U starších pacientov sa môžu častejšie vyskytnúť ortostatická hypotenzia, ospalosť a iné anticholinergické účinky trazodónu. Starostlivo sa majú zväziť možné aditívne účinky súbežne užívaných liekov, ako sú iné

psychotropné lieky alebo antihypertenzíva, alebo v prítomnosti rizikových faktorov, ako sú komorbídne ochorenia, ktoré môžu viesť k exacerbácii týchto reakcií. Odporúča sa, aby bol pacient/jeho opatrovateľ informovaný o možnosti takýchto reakcií a aby bol pacient po začatí liečby a pred a po zvýšení dávky pozorne sledovaný pre možný výskyt týchto účinkov.

Po liečbe trazodónom, najmä dlhodobejšou, sa odporúča postupné znižovanie dávky, aby sa minimalizoval výskyt abstinenčných príznakov ako sú nauzea, bolesti hlavy a malátnosť.

Neexistuje žiadny dôkaz, že trazodóniumchlorid je návykový.

Tak ako pri iných antidepresívach, aj pri trazodóne sa veľmi zriedkavo hlásili prípady predĺženia QT intervalu. Opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní trazodónu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval. Trazodón sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, vrátane ochorení ktoré sú spájané s predĺžením QT intervalu.

Silné inhibítory CYP3A4 môžu spôsobiť zvýšenie hladín trazodónu v sére. Ďalšie informácie pozri v časti 4.5.

Tak ako iné liečivá s alfa-adrenolytickým účinkom, aj trazodón bol veľmi zriedkavo spájaný s priapizmom. Priapizmus je možné liečiť podaním intrakavernózneho injekcie alfa-adrenergika ako je adrenalín alebo metaraminol. Hlásili sa však aj prípady priapizmu indukovaného trazodónom, ktorý vyžadoval chirurgický zákrok alebo viedol k trvalej sexuálnej dysfunkcii. Pacienti, u ktorých sa vyvíja suspektná nežiaduca reakcia, majú trazodón ihneď vysadiť.

Inferencia s laboratórnym vyšetrením moču

Pri použití imunologických skríningových testov na drogy v moči môže skrížená reaktivita medzi metabolitom trazodónu meta-chlórfenylpiperazínom (m-CPP) a štrukturálne podobným metyléndioxymetamfetamínom (MDMA, extáza) spôsobiť falošne pozitívny výsledok na amfetamín. V takýchto prípadoch sa odporúča nespoliehať sa len na zdanlivo pozitívne výsledky tejto metódy, ale potvrdiť výsledky použitím hmotnostnej spektrometrie (MS) alebo kvapalinovej chromatografie v spojení s tandemovou hmotnostnou spektrometriou (LC-MS/MS).

Lieky Azoneurax 75 mg a Azoneurax 150 mg obsahujú sacharózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tieto lieky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Všeobecne

Môžu sa zosilniť sedatívne účinky antipsychotík, hypnotík, sedatív, anxiolytík a antihistaminík; v takých prípadoch sa odporúča zníženie dávkovania. Metabolizmus antidepresív sa zrýchľuje v dôsledku hepatálnych účinkov perorálnych kontraceptív, fenytoínu, karbamezapínu a barbiturátov. Cimetidín a niektoré iné antipsychotiká inhibujú metabolizmus antidepresív.

Inhibítory CYP3A4

In vitro štúdie metabolizmu liečiv poukazujú na možné liekové interakcie pri podávaní trazodónu so silnými inhibítormi CYP3A4 ako sú erytromycín, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir a nefazodón. Je pravdepodobné, že inhibítory CYP3A4 môžu spôsobiť podstatné zvýšenie plazmatickej koncentrácie trazodónu. *In vivo* štúdie na zdravých dobrovoľníkoch potvrdili, že dávka ritonaviru 200 mg dvakrát denne zvýšila plazmatickú hladinu trazodónu viac ako dvojnásobne, čo vyvolalo nauzeu, synkopu a hypotenziu. Ak sa trazodón používa so silným inhibítorom CYP3A4, má sa zväziť nižšia dávka trazodónu. Ak je to možné, má sa zabrániť súbežnému podávaniu trazodónu a silných inhibítorov CYP3A4.

Karbamazepín

Súbežné podávanie vedie k zníženým plazmatickým koncentráciám trazodónu. Súbežné používanie karbamezapínu 400 mg denne viedlo k zníženiu plazmatickej koncentrácie trazodónu o 76 % a jeho aktívneho metabolitu m-chlórfenylpiperazínu o 60 %. Pacienti majú byť pozorne sledovaní, aby sa zistilo, či nie je potrebné zvýšiť dávkovanie trazodónu.

Tricyklické antidepresíva

Súbežnému podávaniu sa má zabrániť z dôvodu rizika interakcie. Treba pozorne sledovať, či sa nevykysne sérotonínový syndróm a kardiovaskulárne nežiaduce účinky.

Fluoxetín

Pri kombinácii trazodónu s fluoxetínom, inhibítorom CYP1A2/2D6, sa hlásili zriedkavé prípady zvýšených plazmatických hladín trazodónu a nežiaduce účinky. Mechanizmus tejto farmakokinetickej interakcie nie je celkom objasnený. Farmakodynamickú interakciu (sérotonínový syndróm) nie je možné vylúčiť.

Inhibítory monoaminoxidázy (IMAO)

Občas sa hlásili možné interakcie s inhibítormi monoaminoxidázy. Aj keď ich niektorí lekári podávajú súbežne, použitie trazodónu s IMAO alebo v priebehu dvoch týždňov po ukončení ich užívania sa neodporúča. Neodporúča sa ani podávanie IMAO v priebehu jedného týždňa po ukončení liečby trazodónom.

Fenotiazíny

Pri súbežnom použití fenotiazínov ako sú chlórpromazín, flufenazín, levomepromazín a perfenazín, sa pozorovala závažná ortostatická hypotenzia.

Hypericum perforatum (ľubovník bodkovaný)

Vedľajšie účinky môžu byť častejšie, ak je trazodón podávaný spolu s liekmi obsahujúcimi Hypericum perforatum (ľubovník bodkovaný).

Anestetiká/myorelaxanciá

Keďže trazodón môže zvyšovať účinky myorelaxancií a inhalačných anestetík, je v takých prípadoch potrebná opatrnosť.

Levodopa

Antidepresíva môžu zrýchľovať metabolizmus levodopy.

Warfarín

U pacientov súbežne užívajúcich trazodón a warfarín môže dôjsť k zmenám protrombinového času.

Digoxín a fenytoín

Súčasné podávanie s trazodónom môže spôsobiť zvýšenie sérových hladín digoxínu alebo fenytoínu. U pacientov so súbežnou liečbou je potrebné zvážiť monitorovanie sérových hladín.

Iné lieky

Súbežné užívanie trazodónu s liekmi, o ktorých je známe že predlžujú QT interval, môže zvyšovať riziko ventrikulárnych arytmií, vrátane torsade de pointes. Pri súbežnom podávaní týchto liekov s trazodónom je potrebná opatrnosť. Trazodón je iba veľmi slabým inhibítorom spätného vychytávania noradrenalínu a nemení účinky tyramínu na krvný tlak, preto nie je pravdepodobná interferencia s hypotenzným účinkom látok podobných guanetidínu. Štúdie na laboratórnych zvieratách však naznačujú, že trazodón môže inhibovať väčšinu akútnych účinkov klonidínu. Pri iných typoch antihypertenzív, aj keď sa nehlásili žiadne klinické interakcie, sa má zvážiť možnosť zosilnenia účinku.

Alkohol

Trazodón zosilňuje sedatívne účinky alkoholu. Počas liečby trazodónom sa má vyhnúť konzumácii alkoholu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje získané od malého počtu (< 200) tehotných žien vystavených účinkom trazodónu nenaznačujú žiadne nežiaduce účinky trazodónu na graviditu alebo na zdravie plodu/novorodenca. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne iné relevantné epidemiologické údaje. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin pri terapeutických dávkach (pozri časť 5.3). Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní lieku tehotným ženám. Keď sa trazodón užíva až do pôrodu, treba sledovať novorodencov, či sa u nich nevyskytnú abstinenčné príznaky.

Dojčenie

Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že sa trazodón v malej miere vylučuje do ľudského mlieka, ale hladiny aktívneho metabolitu nie sú známe. Z dôvodu nedostatku údajov, rozhodnutie, či ukončiť/prerušiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu trazodónom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trazodón má malý až mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba upozorniť na riziká ovplyvnenia schopnosti viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým si nebudú istí, že sa u nich neprejavuje ospalosť, sedácia, závrat, stavy zmätenosti alebo rozmazané videnie.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby trazodónom alebo v krátkom čase po ukončení liečby sa hlásili prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časť 4.4). U pacientov liečených trazodónom sa zaznamenali nasledujúce príznaky, z ktorých niektoré sa bežne hlásia aj v prípadoch neliečenej depresie.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému	krvné dyskrázie (vrátane agranulocytózy, trombocytopenie, eozinofílie, leukopénie a anémie)
Poruchy imunitného systému	alergické reakcie
Poruchy endokrinného systému	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu
Poruchy metabolizmu a výživy	hyponatriémia ¹ , zníženie telesnej hmotnosti, anorexia, zvýšená chuť do jedla
Psychické poruchy	suicídne myšlienky a suicídne správanie ² , stav zmätenosti, insomnia, dezorientácia, mánia, úzkosť, nervozita, agitovanosť (veľmi zriedkavo s exacerbáciou do delíria), bludy, agresívna reakcia, halucinácie, nočné mory, znížené libido, abstinenčný

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia neznáma (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
	syndróm
Poruchy nervového systému	sérotonínový syndróm, kŕče, malígny neuroleptický syndróm, závrat, ospalosť, vertigo, bolesť hlavy, malátnosť ³ , nepokoj, znížená pozornosť, tremor, rozmazané videnie, poruchy pamäti, myoklónia, expresívna afázia, parestézia, dystónia, zmena chuti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	arytmie srdca ⁴ (vrátane torsade de pointes, palpitácie, predčasné ventrikulárne kontrakcie, ventrikulárne epizódy, ventrikulárna tachykardia), bradykardia, tachykardia, abnormality v EKG (predĺženie QT) ²
Poruchy ciev	ortostatická hypotenzia, hypotenzia, synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	nazálna kongescia, dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nausea, vracanie, sucho v ústach, zápcha, hnačka, dyspepsia, bolesť žalúdka, gastroenteritída, zvýšená salivácia, paralytický ileus
Poruchy pečene a žľových ciest	abnormality funkcie pečene (vrátane žltacky a hepatocelulárneho poškodenia) ⁵ , intrahepatálna cholestáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kožná vyrážka, pruritus, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v končatinách, bolesť chrbta, myalgia, artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	poruchy močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	priapizmus ⁶
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	slabosť, edém, príznaky podobné chrípke, únava, bolesť na hrudi, horúčka
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšené pečeňové enzýmy

¹ U symptomatických pacientov sa má sledovať stav tekutín a elektrolytov.

² Pozri tiež časť 4.4.

³ Trazodón je sedatívne antidepresívum a ospalosť vyskytujúca sa niekedy počas prvých dní liečby obvykle ustúpi pri jej pokračovaní.

⁴ Štúdie na zvieratách preukázali, že trazodón je menej kardiotoxický ako tricyklické antidepresíva a klinické štúdie naznačujú, že liečivo môže u ľudí vyvolať arytmiu srdca s ešte menšou pravdepodobnosťou. Klinické štúdie u pacientov s už existujúcou chorobou srdca naznačujú, že trazodón môže byť arytmogénny u niektorých pacientov z tejto skupiny.

⁵ Zriedkavo boli hlásené nežiaduce účinky na funkciu pečene, niekedy ťažké. V prípade výskytu týchto účinkov sa musí podávanie trazodónu ihneď ukončiť.

⁶ Pozri tiež časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky toxicity

Najčastejšie hlásené reakcie na predávkovanie zahŕňajú ospalosť, závrat, nevoľnosť a vracanie. V závažnejších prípadoch sa hlásila kóma, tachykardia, hypotenzia, hyponatriémia, kŕče a zlyhávanie dýchania. Kardiologické príznaky môžu zahŕňať bradykardiu, predĺženie QT a *torsade de pointes*. Príznaky sa môžu objaviť v priebehu 24 hodín po predávkovaní alebo aj neskôr.

Predávkovanie trazodónom v kombinácii s inými antidepresívami môže vyvolať sérotonínový syndróm.

Liečba

Pre trazodón neexistuje špecifické antidotum. Podanie aktívneho uhlia do 1 hodiny od užitia sa má zvážiť u dospelých, ktorí užili viac ako 1 g trazodónu alebo u detí, ktoré užili viac ako 150 mg trazodónu. Alternatívne sa u dospelých môže zvážiť výplach žalúdka do 1 hodiny od užitia potenciálne život ohrozujúcej dávky.

Pozorujte pacienta minimálne 6 hodín po užití (alebo 12 hodín v prípade lieku s riadeným uvoľňovaním). Sledujte krvný tlak, pulz a vyhodnocujte stav vedomia podľa stupnice GCS (Glasgow Coma Scale). V prípade zníženej GCS sledujte saturáciu kyslíkom. U symptomatických pacientov je vhodné sledovať funkciu srdca.

Jednotlivé krátkodobé kŕče si nevyžadujú liečbu. Časté alebo dlhodobejšie kŕče treba dostať pod kontrolu intravenóznym podaním diazepamu (0,1-0,3 mg/kg telesnej hmotnosti) alebo lorazepamu (4 mg/kg u dospelého a 0,05 mg/kg u dieťaťa). Ak sa pomocou týchto opatrení nedostanú záchvaty kŕčov pod kontrolu, môže pomôcť intravenózna infúzia fenytoínu. Podajte kyslík a podľa potreby upravte odchýlky acidobázických a metabolických parametrov.

Pri hypotenzii a nadmernej sedácii má byť liečba symptomatická a podporná. Pri pretrvávajúcej ťažkej hypotenzii zvážte podanie inotropných látok, napr. dopamínu alebo dobutamínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, antidepresíva, ATC kód: N06AX05.

Trazodón je triazolopyridínový derivát účinný v liečbe depresívnych porúch vrátane depresie spojenej s úzkosťou a s poruchou spánku a je charakterizovaný rýchlym nástupom účinku (približne jeden týždeň).

Trazodón je antagonistom serotonínových 5-HT₂ receptorov a inhibítorom spätného vychytávania serotonínu. S blokadou postsynaptických 5-HT₂ receptorov je antidepresívny účinok trazodónu posilnený hlavne v oblasti anxiolýzy, úprav poruchy spánku a sexuálnych funkcií. Navyše môže trazodón pôsobiť ako agonista 5-HT₁ a autoreceptorov. Trazodón tiež vykazuje alfa-adrenolytický účinok blokadou alfa-1-

adrenergických receptorov. Nebola dokázaná jeho afinita k muskarínovým a dopaminergickým receptorom.

Trazodón (na rozdiel od väčšiny ostatných antidepresív) pozitívne ovplyvňuje štruktúru spánku: skracaje dobu zaspávania, predlžuje celkovú dobu a hĺbku spánku, neskracaje REM fázu a predlžuje REM latenciu.

Na rozdiel od iných psychotropných látok trazodón nie je kontraindikovaný pri glaukóme a poruchách močových ciest, nemá extrapyramídové účinky a nezvyšuje adrenergický prenos, lebo nemá prakticky žiadne anticholinergické účinky. Trazodón nemá typický účinok tricyklických antidepresív na činnosť srdca.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní jednotlivej perorálnej dávky 75 mg trazodónu s riadeným uvoľňovaním je C_{max} okolo 0,7 µg/ml dosiahnuté pri t_{max} 4 hodiny po podaní a AUC je okolo 8 µg/ml/hod. Po podaní jednotlivej perorálnej dávky 150 mg trazodónu s riadeným uvoľňovaním je C_{max} okolo 1,2 µg/ml dosiahnuté pri t_{max} 4 hodiny po podaní. Polčas je okolo 12 hodín a AUC je asi 18 µg/ml/hod. *In vitro* štúdie na ľudských hepatálnych mikrozómoch ukazujú, že je trazodón metabolizovaný prevažne cytochrómom P4503A4 (CYP3A4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Testy akútnej aj chronickej toxicity na rôznych druhoch pokusných zvierat dokázali, že trazodón je veľmi dobre tolerovaný.

Akútna toxicita

LD₅₀ pri perorálnom podaní bola 610 mg/kg u myši, 486 mg/kg u potkanov a 560 mg/kg u králikov. Boli pozorované sedácie, salivácie, ptóza viečok a tonické kŕče.

Toxicita po opakovanom podaní

Subchronické štúdie boli realizované na potkanoch, králikoch a psoch a chronické štúdie na potkanoch, psoch a opiciach. V štúdiách u potkanov liečba spôsobila hypertrofiu hepatocytov a hladkého endoplasmatického retikula s následnou hepatomegaliou. Tento účinok je následkom detoxifikačných mechanizmov a nemôže byť interpretovaný ako patologická udalosť. Ďalej, letálne dávky spôsobovali účinky pozorované už u štúdií akútnej toxicity. Odpovedajúci NOEL (dávka bez pozorovaného nepriaznivého účinku) bola 30 mg/kg/deň. Iba u králikov bol depresívny účinok na CNS pozorovaný pri relatívnej NOEL 50 mg/kg/deň. U psov boli symptómy pozorované už pri akútnej intoxikácii zhoršenej pri opakovanom podávaní a odpovedajúca NOEL bola 10 mg/kg/deň. Opice sa prejavili ako odolnejšie než psi a došlo u nich iba k farmakodynamickým poruchám. NOEL bola 20 mg/kg/deň.

Reprodukčná toxicita

Vplyv na fertilitu nebol pozorovaný u potkanov pri dávkach až do výšky 300 mg/kg/deň. Štúdie teratogenity na potkanoch preukázali zvýšený embryoletálny účinok iba u dávok toxických pre materský organizmus (300 – 450 mg/kg/deň). U králikov boli embryoletálne účinky a vo vzácnych prípadoch kongenitálne anomálie pozorované iba pri dávkach toxických pre matku (150 – 450 mg/kg/deň). Trazodón priamo neovplyvňuje embryo, čo bolo preukázané v štúdiách priechodu trazodónu placentou: iba zanedbateľné množstvo trazodónu bolo zistené v embryonálnych tkanivách a amniotickej tekutine. Peri- a postnatálne štúdie u potkanov preukázali iba znížený hmotnostný prírastok mláďat pri dávkach nad 30 mg/kg/deň.

Mutagenita

Testy mutagenity *in vitro* (bakteriálne bunky, V77 bunky čínskych škrečkov, lymfomové bunky myši, chromozomálne aberácie CHO, CHL/IU buniek a ľudské lymfocyty) a *in vivo* (mikronukleárny test u myši a analýza chromozomálnej metafázy u potkanov) nepreukázali žiadny mutagénny účinok.

Karcinogénny potenciál

Štúdie na myši a potkanov nepreukázali žiadne riziko nádoru.

Antigenita

Trazodón nemá antigénne účinky.

Kardiotoxicita

Kardiovaskulárne účinky trazodónu boli skúmané na potkanoch, morčatách, mačkách a psoch. Bolo preukázané, že trazodón nemá takmer žiadny kardiotoxický účinok, lebo neboli zistené žiadne zmeny EKG pri nehypotenzívnych dávkach.

Hormonálne účinky

Jednotlivé dávky presahujúce 20 mg/kg podané intraperitoneálne samiciam potkanov vyvolali mierny vzostup hladín prolaktínu. Tento účinok vymizol počas chronického podávania v potrave.

Lieková závislosť

Dve štúdie na potkanoch vylúčili potenciálnu liekovú závislosť.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
karnaubský vosk
povidón K – 29/32
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blistre v škatuli

Veľkosti balenia:

20, 30, 50, 60 alebo 100 tabliet (Azoneurax 75 mg)
20, 30, 50, 60 alebo 100 tabliet (Azoneurax 150 mg)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

75 mg: 30/0111/20-S

150 mg: 30/0112/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. mája 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023