

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZONA 50 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

50 mg trazodon HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz 104 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyaz toz içeren mavi-beyaz renkli sert jelatin kapsüller

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Anksiyetenin eşlik ettiği veya etmediği depresif bozukluklar.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: Bu ilacın kullanımı erişkinlerle sınırlandırılmıştır.

Erişkinlerde kullanımı: Başlangıç dozu, bölünmüş dozlar halinde yemeklerden sonra veya tek doz halinde akşam yatma vaktinden önce uygulanan 75-150 mg/gün'dür.

Doz, tek doz veya bölünmüş dozlar halinde uygulanmak üzere günde 300 mg'a kadar artırılabilir. Bölünmüş dozun büyük kısmı yatma vakti alınmalıdır.

Hastaneye yatırılan hastalarda doz, bölünmüş dozlar halinde günde 600 mg'a kadar artırılabilir.

Uygulama şekli: Tedavi, akşam uygulaması ile başlamalı ve günlük dozlar zaman içinde artırılmalıdır. İlaç, en az bir aylık terapötik süreç boyunca alınmalıdır. Yan etkilerin azaltılması (rezorpsiyonun artması ve doruk plazma konsantrasyonunun azalması), AZONA'nın yemekten sonra alınmasıyla sağlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Genellikle dozaj ayarlaması gerekmemektedir, ancak ağır böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca "4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "5.2. Farmakokinetik özellikler" bölümlerine bakınız.

Karaciğer yetmezliği: Trazodon karaciğerde kapsamlı metabolizmaya uğrar ("5.2. Farmakokinetik özellikler" bölümüne bakınız) ve hepatotoksiste ile de ilişkili bulunmuştur ("4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "4.8. İstenmeyen etkiler" bölümlerine bakınız). Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara reçete edilirken, özellikle

de ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu vakalarında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer fonksiyonunun periyodik olarak izlenmesi düşünülebilir.

Pediyatrik popülasyon: Güvenliliğe ilişkin veri bulunmaması nedeniyle, trazodonun 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Çok yaşlı veya zayıf hastalarda önerilen başlangıç dozu, bölünmüş dozlar halinde veya tek doz halinde yatma vaktinde uygulanan 100 mg/gün'dür. Bu doz, tolerans ve etkinliğe bağlı olarak, "Erişkinlerde kullanımı" başlığı altında açıklandığı şekilde, gözetim altında aşamalı olarak artırılabilir. Bu hastalarda genel olarak bir seferde 100 mg'ın üzerindeki dozların kullanımından kaçınılmalıdır. Dozların günde 300 mg'ın üzerine çıkılması olası değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Trazodon veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Alkol intoksikasyonu ve hipnotiklerle intoksikasyon.
- Akut miyokard infarktüsü.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanımı

Trazodon, çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır. Antidepresanla tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda yapılan klinik araştırmada intihar davranışı (intihar teşebbüsü veya intiharın planlanması) ve düşmanlık duygusu (esas itibarıyla saldırganlık, inatlaşma ve öfke) plaseboya oranla daha sık gözlenmiştir. Bunun dışında çocuk ve adolesanlarda büyüme, olgunlaşma, bilişsel ve davranışsal gelişme ile ilgili uzun süreli güvenlik verileri bulunmamaktadır.

İNTİHAR/İNTİHAR DÜŞÜNCELERİ

Depresyon, intihar düşünceleri, kendine zarar verme ve intihar (intiharla ilişkili olaylar) riskinde artışla bağlantılıdır. Bu risk anlamlı remisyona gelineye kadar devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha uzun süre düzelme görülmeyebileceğinden, hastalar bu düzelme meydana gelinceye kadar yakından izlenmelidir. Genel klinik deneyim, intihar riskinin iyileşmenin erken evrelerinde artabildiği yönündedir.

İntiharla ilişkili olaylar öyküsü olan hastalar ya da tedaviye başlanmadan önce anlamlı derecede intihar düşüncesi sergileyen hastaların intihar düşünceleri ya da intihar girişimleri açısından daha büyük risk altında olduğu bilinmektedir ve bu hastalar tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Psikiyatrik bozukluklarda antidepresan ilaçlarla yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta-analizi, 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışı riskinin plaseboya kıyasla antidepresanlar arttığını göstermiştir.

İlaç tedavisinin başlangıcı ve doz değişikliklerinde hastalar, özellikle de yüksek risk taşıyanlar yakından izlenmelidir. Hastalar (ve hastaların bakıcıları), herhangi bir klinik kötüleşme, intihar davranışı veya düşünceleri ve davranışta olağandışı değişiklikler açısından izlemenin ve bu semptomlar görüldüğünde ivedilikle tıbbi tavsiye almanın gerekli olduğu konusunda uyarılmalıdır.

Özellikle tedavinin başlangıcında, potansiyel intihar girişimleri riskini minimum düzeye indirmek için, her fırsatta yalnızca kısıtlı miktarlarda trazodon reçete edilmelidir.

Aşağıdaki hastalıkları olan hastalarda dikkatli doz uygulaması ve düzenli izleme yapılması önerilmektedir:

- Epilepsi (özellikle dozajda ani artış veya azalmalardan kaçınılmalıdır),
- Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu (özellikle de şiddetliyse),
- Angina pectoris, ileti bozuklukları veya farklı derecelerde AV blokları, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi kalp hastalığı olan hastalar,
- Hipertiroidizm,
- Trazodonun sadece çok düşük düzeyde antikolinerjik etkisi bulunduğundan herhangi bir problem beklenmemekle birlikte prostat hipertrofisi gibi miktürisyon bozuklukları,
- Trazodonun çok düşük düzeyde antikolinerjik etkisi nedeniyle majör değişiklikler beklenmemekle birlikte akut dar açılı glokom, yükselmiş intraoküler basınç,
- İnme. Yakın zamanda inme geçirmiş hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Bir hastada sarılık görülmesi halinde trazodon tedavisi kesilmelidir.

Şizofreni veya diğer psikotik bozuklukları olan hastalarda antidepresanların uygulanması psikotik semptomlarda olası bir kötüleşmeyle sonuçlanabilir. Paranoid düşünceler şiddetlenebilir. Trazodon ile tedavi sırasında, depresif bir faz manik-depresif psikozdan manik bir faza dönüşebilir. Bu durumda trazodon kesilmelidir.

Nöroleptikler ve diğer antidepresanlar (örneğin; trisiklik antidepresanlar, SSRI'ler, SNRI'ler, MAOI'ler) ve triptanlar gibi serotonerjik olarak etki eden diğer maddelerin eşzamanlı kullanımı durumunda, serotonin sendromu/malign nöroleptik sendrom yönünden etkileşimler tanımlanmıştır. Nöroleptiklerle birlikte alındığında ölümle sonuçlanan malign Nöroleptik sendromlar bildirilmiş olup, bu sendrom bilinen olası bir advers ilaç reaksiyonudur. Daha ayrıntılı bilgi için “**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**” ve “**4.8. İstenmeyen etkiler**” bölümlerine bakınız.

Agranülositoz klinik olarak kendini influenza benzeri semptomlar, boğaz ağrısı ve ateşle gösterebildiğinden, bu vakalarda hematolojik yönden değerlendirme önerilmektedir.

Trazodon alan hastalarda ortostatik hipotansiyon ve senkop dahil olmak üzere hipotansiyon görüldüğü bildirilmiştir. Trazodon ile eşzamanlı olarak antihipertansif tedavi uygulanması antihipertansif ilacın dozunun azaltılmasını gerektirebilir.

Yaşlı hastalar çoğu zaman antidepresanlara, özellikle de ortostatik hipotansiyon ve diğer antikolinerjik etkilere daha duyarlıdır.

Trazodon ile özellikle uzun süreli tedaviyi takiben, bulantı, baş ağrısı ve halsizlikle karakterize olan yoksunluk semptomlarının meydana gelmesini minimum düzeye indirmek için doza kademeli olarak azaltılması önerilmektedir.

Trazodon hidroklorürün bağımlılık yaratan özellikleri olduğuna ilişkin hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Diğer antidepresan ilaçlarda olduğu gibi, trazodon ile çok nadir olarak QT aralığında uzama vakaları bildirilmiştir. QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünlerle birlikte trazodon reçete edilirken dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. Trazodon, QT aralığının uzamasıyla ilişkili olanlar dahil, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri trazodon serum düzeylerinde artışlara yol açabilir. Daha ayrıntılı bilgi için “4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” bölümüne bakınız.

Alfa-adrenolitik aktiviteye sahip diğer ilaçlarda olduğu gibi, trazodon çok nadir olarak papazim ile ilişkili bulunmuştur. Bu, adrenalın veya metaraminol gibi bir alfa-adrenerjik ajanın intrakavernöz enjeksiyonuyla tedavi edilebilir. Ancak, cerrahi girişim gerektirmiş ya da kalıcı cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açmış trazodon kaynaklı priapizm raporları bulunmaktadır. Bu şüpheli advers reaksiyonun geliştiği hastalar trazodonu derhal bırakmalıdır.

Kapsüller, laktoz içermektedir. Bu nedenle galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz absorpsiyon bozukluğu gibi ender görülen kalıtsal rahatsızlıkları olan hastalar, bu ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Genel:

Antipsikotiklerin, hipnotiklerin, sedatiflerin, anksiyolitiklerin ve antihistaminik ilaçların sedatif etkileri şiddetlenebilir; bu tip durumlarda dozun azaltılması önerilmektedir.

CYP3A4 inhibitörleri:

İlaç metabolizması ile ilgili *in vitro* çalışmalar, trazodon eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir ve nefazodon gibi güçlü sitokrom CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte verildiğinde ilaç etkileşimi potansiyelinin bulunduğunu göstermektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (proteaz inhibitörleri, SSRI'ler) trazodonun plazma konsantrasyonunda belirgin artışa yol açması olasıdır. Sağlıklı gönüllülerdeki *in vivo* çalışmalarda, günde 2 kez 200 mg ritonavir dozunun trazodonun plazma düzeylerini iki kattan fazla artırarak bulantı, senkop ve hipotansiyona yol açtığı doğrulanmıştır.

Trazodonun güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte kullanılması durumunda, daha düşük bir trazodon dozu düşünülmelidir.

Ancak, trazodon ile güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

CYP3A4'ün orta derecede inhibitörü olan buspiron ile birlikte kullanımda trazodonun etkileri artabilir.

Karbamazepin:

Karbamazepin ile birlikte uygulama trazodonun plazma konsantrasyonlarında azalmayla sonuçlanmaktadır. Günde 400 mg karbamazepin ile eşzamanlı kullanım, trazodon ve aktif metaboliti m-klorofenilpiperazinin plazma konsantrasyonlarında sırasıyla %76 ve %60 oranında azalmaya yol açmıştır. Trazodon dozajında bir artış gerekip gerekmediğini saptamak üzere hastalar yakından izlenmelidir.

Trisiklik antidepresanlar:

Etkileşim riskinden dolayı eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Serotonin sendromu ve kardiyovasküler yan etkilere çok dikkat edilmelidir.

Fluoksetin:

Trazodon bir CYP1A2/2D6 inhibitörü olan fluoksetin ile birlikte kullanıldığında yükselmiş trazodon plazma düzeyleri ve advers etkilere ilişkin nadir vakalar bildirilmiştir. Bir

farmakokinetik etkileşimin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Farmakodinamik etkileşim (serotonin sendromu) olasılığı dışlanamaz.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI):

MAOI ile olası etkileşim zaman zaman bildirilmiştir. Bazı klinisyenler ikisini aynı zamanda verse de, trazodonun MAOI ile eşzamanlı olarak ya da bu maddelerle tedavinin sonlandırılmasından sonraki iki hafta içinde kullanılması önerilmemektedir. Trazodon tedavisinin sonlandırılmasından sonraki bir hafta içinde MAOI'lerinin uygulanması da önerilmemektedir.

Fenotiazinler:

Trazodonun klorpromazin, flufenazin, levomepromazin, perfenazin gibi fenotiazinler ile birlikte kullanılması durumunda şiddetli ortostatik hipotansiyon gözlenmiştir.

Anestezikler/kas gevşeticiler:

Trazodon hidroklorür kas gevşeticilerin ve uçucu anesteziklerin etkisini arttırabilir ve bu tip durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Alkol:

Trazodon alkolün sedatif etkilerini şiddetlendirmektedir. Trazodon tedavisi sırasında alkolden kaçınılmalıdır.

Levodopa:

Antidepresanlar levodopanin metabolizmasını hızlandırabilir.

Diğer:

Trazodonun QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı torsade de pointes dahil olmak üzere ventriküler aritmi riskini arttırabilir. Bu ilaçlar trazodon ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Trazodon yalnızca çok zayıf bir noradrenalin geri alım inhibitörü olduğundan ve tiramine kan basıncı yanıtını değiştirmedikten, guanetidin benzeri bileşiklerin hipotansif etkisiyle etkileşim olası değildir. Bununla birlikte, laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar, trazodonun klonidinin akut etkilerinin çoğunu inhibe edebileceğini düşündürmektedir. Diğer antihipertansif ilaç tipleri söz konusu olduğunda, hiçbir klinik etkileşim bildirilmemişse de, etkide güçlenme olasılığı dikkate alınmalıdır.

Trazodon *Hypericum perforatum*, *valerian* ve *kava kava* içeren preparatlarla birlikte uygulandığında istenmeyen etkiler daha sık olabilir.

Trazodon ve varfarini aynı zamanda alan hastalarda protrombin zamanında değişiklikler bildirilmiştir.

Trazodon ile eşzamanlı kullanım digoksin veya fenitoinin serum düzeylerinde artışla sonuçlanabilir. Bu hastalarda serum düzeylerinin izlenmesi düşünülmelidir.

NSAİ ilaçlar ile birlikte trazodon kullanımı kanama riskini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

AZONA'nın çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımına ilişkin bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Trazodona maruz kalınan sınırlı sayıda (< 200) gebeliğe ilişkin veriler trazodonun gebelik üzerinde ya da fetus/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisini göstermemektedir. Bugüne kadar, başka hiçbir ilgili epidemiyolojik veri alanı mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar terapötik dozlarda gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**" bölümüne bakınız).

Gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Trazodon doğuma kadar kullanıldığında, yenidoğanlar yoksunluk semptomlarının ortaya çıkması açısından izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Sınırlı veriler, trazodonun insanlarda meme sütüne geçişinin düşük olduğunu göstermektedir, ancak aktif metabolitin düzeyleri bilinmemektedir. Yeterli veri bulunmadığından, emzirmenin sürdürülmesi/kesilmesi ya da trazodon ile tedavinin sürdürülmesi/kesilmesi konusundaki karar, emzirmenin çocuğa yararı ve trazodon tedavisinin anneye yararı dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda 300 mg/kg/gün'e kadar varan dozlarda fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir ("**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**" bölümüne bakınız).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Trazodon araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta dereceli etkiye sahiptir. Hastalar uyuşukluk hali, sedasyon, baş dönmesi, konfüzyonel durumlar veya bulanık görmeden etkilenmediklerine emin oluncaya kadar araç veya makine kullanmanın risklerine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Trazodon tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten sonraki erken dönemde intihar düşüncesi ve intihar davranışları vakaları bildirilmiştir ("**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**" bölümüne bakınız).

Bazıları tedavi edilmeyen depresyon vakalarında yaygın olarak bildirilen aşağıdaki semptomlar trazodon tedavisi alan hastalarda da kaydedilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kan diskrazileri (agranülositoz, trombositopeni, eozinofili, lökopeni ve anemi dahil)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Hiponatremi¹, kilo kaybı, anoreksi, iştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi veya intihar davranışları², konfüzyonel durum, insomnia, dezoryantasyon, mani, anksiyete, sinirlilik, ajitasyon (çok seyrek olarak deliryuma alevlenir), delüzyon, saldırgan reaksiyon, halüsinasyonlar, kabuslar, libidoda azalma, yoksunluk sendromu

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serotonin sendromu, konvülsiyon, nöroleptik malign sendrom, baş dönmesi, vertigo, baş ağrısı, uyuşukluk hali³, huzursuzluk, azalmış uyanıklık, tremor, bulanık görme, hafıza bozukluğu, miyoklonus, ifade güçlüğü, parestezi, distoni, tat alma duyusunda değişiklik

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Kardiyak aritmiler⁴ (Torsade de Pointes, palpasyonlar, prematüre ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler ikili vurular, ventriküler taşikardi dahil), bradikardi, taşikardi, EKG anormallikleri (QT uzaması)²

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Nazal konjesyon, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon, diyare, dispepsi, mide ağrısı, gastroenterit, artmış salivasyon, paralitik ileus

Hepatobiliyer hastalıklar

Bilinmiyor: Karaciğer fonksiyon anormallikleri (sarılık ve hepatoselüler hasar dahil)⁵, intrahepatik kolestaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü, pruritus, hiperhidroz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, miyalji, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Miktürişyon bozukluğu

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Bilinmiyor: Priapizm⁶

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Zayıflık, ödem, influenza-benzeri semptomlar, bitkinlik, göğüs ağrısı, ateş

Araştırmalar

Bilinmiyor: Yükselmiş karaciğer enzimleri

¹ Semptomatik hastalarda sıvı ve elektrolit durumu izlenmelidir.

² Ayrıca “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız.

³ Trazodon, tedavinin ilk günleri sırasında görülen, genellikle devam eden tedaviyle birlikte ortadan kalkan uyuşukluk haline neden olabilen sedatif özelliklere sahip bir antidepresandır.

⁴ Hayvanlarda yapılan çalışmalar, trazodonun trisiklik antidepresanlardan daha az kardiyotoksik olduğunu göstermiştir ve klinik çalışmalar bu ilacın insanlarda kardiyak aritmiye neden olma ihtimalinin daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Önceden kardiyak hastalığı bulunan hastalarda yapılan klinik çalışmalar, trazodonun bu popülasyondaki bazı hastalarda aritmojenik olabileceğini göstermektedir.

⁵ Karaciğer fonksiyonu üzerinde bazen şiddetli olan advers etkiler nadiren bildirilmiştir. Bu tip etkilerin meydana gelmesi halinde, trazodon derhal kesilmelidir.

⁶ Ayrıca “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Toksisite özellikleri:

En sık bildirilen doz aşımı reaksiyonları uyuşukluk hali, baş dönmesi, bulantı ve kusmayı içermektedir. Daha ciddi vakalarda koma, taşikardi, hipotansiyon, hipernatremi, konvülsiyonlar ve solunum yetersizliği bildirilmiştir. Kardiyak özellikte olanlar bradikardi, QT uzaması ve torsade de pointes'i içerebilir. Semptomlar doz aşımından sonra 24 saat veya daha uzun bir zaman içinde ortaya çıkabilir.

Diğer antidepresanlarla kombinasyon halindeki trazodonun doz aşımı serotonin sendromuna neden olabilir.

Tedavisi:

Trazodonun spesifik bir antidotu yoktur. Bir gramdan fazla trazodon almış erişkinlerde ya da 150 mg'dan fazla trazodon almış çocuklarda başvurdan sonra 1 saat içinde aktif kömür uygulaması düşünülmelidir. Alternatif olarak, erişkinlerde potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir aşırı dozun alınmasını takiben 1 saat içinde gastrik lavaj düşünülebilir.

Hasta aşırı doz alınmasından sonra en az 6 saat (veya eğer sürekli salımlı bir preparat alınmışsa 12 saat) süreyle gözlenmelidir. Kan basıncı, nabız ve Glasgow Koma Ölçeği (GCS)

izlenmelidir. Eğer GCS düşerse oksijen saturasyonu izlenmelidir. Semptomatik hastalarda kardiyak izleme uygundur.

Tek kısa konvülsiyonlar tedavi gerektirmez. Sık veya uzayan konvülsiyonlar intravenöz diazepam (0,1-0,3 mg/kg vücut ağırlığı) ya da lorazepam (erişkinde 4 mg ve çocukta 0,05 mg/kg) ile kontrol edilmelidir. Eğer bu önlemler nöbetleri kontrol etmezse, bir intravenöz fenitoin infüzyonu yararlı olabilir. Oksijen verilmeli, asit-baz ve metabolik bozukluklar gerektiği şekilde düzeltilmelidir.

Tedavi, hipotansiyon ve aşırı sedasyon durumunda semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Şiddetli hipotansiyonun devam etmesi halinde inotropik ajanların (örneğin; dopamin veya dobutamin) kullanılması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Psikoanaleptik, antidepresan, ATC kodu: N06AX05

Trazodon, anksiyete ve uyku bozukluklarının eşlik ettiği depresyon gibi depresif bozuklukların tedavisinde etkili olan ve kısa etki başlangıcıyla (yaklaşık bir hafta) karakterize bir triazolopiridin türevidir.

Trazodon, bir serotonin geri-alım inhibitörüdür; aktivasyonu çoğunlukla uykusuzluk, anksiyete, psikomotor ajitasyon ve cinsel fonksiyonda değişikliklerle ilişkili bulunan 5-HT₂ reseptörlerinin bir antagonistidir.

Diğer psikotrop ilaçların tersine, trazodon, glokomda ve idrar bozukluklarında kontrendike değildir; ekstrapiramidal etkileri yoktur ve adrenerjik iletiyi kuvvetlendirmemektedir; trazodon, antikolinergik etkinlikten yoksun olmasından dolayı, trisiklik antidepresanların kalp fonksiyonu üzerindeki tipik etkilerine sahip değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genç hastalarda 100 mg trazodonun tek oral dozu uygulandıktan sonra, 1 saatte elde edilen bir T_{maks} ile 1,2 µg/ml'lik bir C_{maks} değerine ulaşılmaktadır. $AUC_{0-\infty}$, 7,3 µg/ml/saat; yarılanma ömrü, 6,6 saattir.

Yaşlı hastalarda 100 mg trazodonun tek oral dozundan sonra, uygulamadan yaklaşık 1,5 saat sonra elde edilen bir T_{maks} ile 1,6 µg/ml'lik bir C_{maks} değerine ve 17 µg/ml/saat civarında bir $AUC_{0-\infty}$ değerine ulaşılmaktadır. Tekrarlanan uygulamalardan sonra T_{maks} ve AUC değerleri, hemen hemen hiç değişmeden kalır ve C_{maks} değeri yaklaşık 2 µg/ml'dir. Yarılanma ömrü, 9-11 saattir.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan in-vitro çalışmalar, trazodonun esas olarak sitokrom P450A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edildiğini göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite: Oral yoldan uygulanan trazodonun LD₅₀ dozu farelerde 610 mg/kg, sıçanlarda 486 mg/kg ve tavşanlarda 560 mg/kg'dır. Gözlenen etkiler sedasyon, salivasyon, palpebral pitoz ve klonik konvülsiyonlardan oluşmaktadır.

Tekrarlanan toksisite: Sıçan, tavşan ve köpeklerde subkronik araştırmalar; sıçan, köpek ve maymunlarda kronik araştırmalar yapılmıştır. Uygulanan oral dozlar, sıçanlarda 15-450 mg/kg/gün, tavşanlarda 15-100 mg/kg/gün, köpeklerde 3-100 mg/kg/gün ve maymunlarda 20-80 mg/kg/gün arasında değişmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, tedavi düzeyinde endoplazmik retikulum ve hepatositlerin hipertrofisine neden olmuş ve hepatomegali ile sonuçlanmıştır. Bu etki detoksifikasyon mekanizmasının bir sonucudur ve patolojik bir olay olarak yorumlanamaz. Bunun yanı sıra, ölümle sonuçlanan dozlar da akut toksisite araştırmalarında daha önceden gözlenmiş olan etkilere yol açmıştır. Geçerli NOEL (Hiç

Advers Etki Gözlenmeyen Düzey) 30 mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Yalnızca tavşanlarda 50 mg/kg/gün gibi bir nispi NOEL ile MSS'yi baskılayıcı etkiler gözlenmiştir. Köpeklerde, akut intoksikasyonla daha önceden gözlenmiş olan semptomlar tekrarlanan uygulamalarla kötüleşmiş ve geçerli NOEL 10 mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Maymunların köpeklere kıyasla daha dirençli olup, yalnızca farmakodinamik bozukluklar gösterdiği görülmüştür. NOEL, 20 mg/kg/gün olarak saptanmıştır.

Üreme toksisitesi: Sıçanlarda 300 mg/kg/gün'e kadar varan dozlarda fertilité üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Sıçanlardaki teratojenisite araştırmaları, yalnızca maternal organizma için toksik olan dozlarda (300-450 mg/kg/gün) embriyoletal etkilerde bir artış olduğunu göstermiştir. Tavşanlarda yalnızca anneler için toksik olan dozlarda (210-450 mg/kg/gün) embriyoletal etkiler ve nadir konjenital anomali olguları gözlenmiştir. Trazodonun plasentaya geçişine ilişkin sıçanlarda yapılan araştırmalarda, embriyo üzerinde doğrudan etkiler olmadığı doğrulanmıştır: Embriyo dokuları ve amniyotik sıvıda yalnızca ihmal edilebilir ilaç konsantrasyonları gözlenmiştir. Sıçanlardaki peri- ve post-natal araştırmalar, 30 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlarda yalnızca yavruların vücut ağırlığı artısında bir azalma olduğunu göstermiştir.

Mutajenisite: *In vitro* mutajenisite testleri (bakteriyel hücrelerde, Çin hamsterlerinin V77 hücrelerinde, murin lenfoma hücrelerinde, CHO'da kromozom aberasyonları, CHL/IU hücreleri ve insan lenfositlerinde) ve *in vivo* mutajenisite testleri (farelerde mikronükleus ve sıçanlarda kromozom metafazı analizi) herhangi bir mutajenik etki göstermemiştir.

Karsinojenik potansiyel: Fare ve sıçanlarda yapılan araştırmalar herhangi bir potansiyel tümör riskini ortaya koymamıştır.

Antijenlik: Trazodonun antijenik aktivitesinin olmadığı gösterilmiştir.

Kardiyotoksisite: Trazodonun kardiyovasküler etkileri sıçan, kobay, kedi ve köpeklerde araştırılmıştır. Hipotansif olmayan dozlarda EKG traselerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığından, ilaç kardiyotoksisite riski hemen hemen hiç taşımamaktaydı.

Hormonal etkiler: Dişi sıçanlara periton içi yolla uygulanan 20 mg/kg üzerindeki tek dozlar prolaktin düzeylerinde hafif bir artışa neden olmuştur. Bu etki, diyet içinde kronik uygulamalarla ortadan kalkmıştır.

İlaça bağımlılık: Sıçanlarda yapılan iki araştırma bulgusu, ilaca bağımlılık potansiyelinin olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal silikon dioksit

Laktoz

Magnezyum stearat

Kapsül yapısındaki yardımcı maddeler

İndigotin (E132)

Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

AZONA'nın "4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümünde bahsedilen ilaçlar dışında yaygın olarak kullanılan ilaç veya diğer ilaçlarla geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 kapsül içeren PVC/Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Farmos Group Ltd. Finlandiya lisansı ile,

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel : (212) 362 18 00
Faks : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

159/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.04.1992

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ