

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DESYREL XL 300 mg Uzatılmış Salımlı Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 273.2 mg trazodona eşdeğer 300 mg trazodon hidroklorür içerir.

Yardımcı madde:

Sodyum stearil fumarat 9,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı film kaplı tablet

Bej-turuncu renkli, her iki yüzü çentikli oblong tablet

Tabletler, çentik sayesinde iki eşit yarıya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Anksiyetenin eşlik ettiği veya etmediği depresif bozuklukların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bu ilacın kullanımı erişkinlerle sınırlandırılmıştır.

Tabletler, hastalığın şiddetine, vücut ağırlığına, yaşa ve hastanın genel durumuna bağlı olarak kademeli doz artışına olanak sağlamak üzere çentiklidir.

Yetişkinler

75-150 mg/günlük başlangıç dozu, her üç günde 75 mg/günlük (150 mg tabletin yarısı) artışlar ile (örneğin tedavinin dördüncü gününde doz 225 mg/gün'e çıkar) maksimum 300 mg/günlük doza artırılabilir.

Trazodon uzatılmış salımlı tabletlerin antidepresan etkisinin idamesindeki uzun-dönem etkililiği çalışılmamıştır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Tabletler çiğnenmeden bütün olarak yutulmalıdır. Eğer gerekirse, tabletler ikiye bölünebilir ve çiğnenmeden yutulur.

Tabletler, tercihen akşam veya uykudan önce günlük tek bir doz olarak, bir bardak su ile aç karnına alınmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

Tabletler, uzatılmış salım özelliğini korumak için tabletin her iki tarafındaki çentik yardımıyla bölünmelidir (gerektiğinde). Hiçbir zaman parçalanmamalı veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Genellikle doz ayarlaması gerekli değildir, fakat şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4. ve 5.2.).

Karaciğer yetmezliği:

Trazodon karaciğerde kapsamlı bir şekilde metabolize olur (bkz. bölüm 5.2.) ve hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4. ve 4.8.).

Bu nedenle; karaciğer yetmezliği, özellikle şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Karaciğer fonksiyonunun periyodik olarak takip edilmesi değerlendirilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Güvenliliğe ilişkin veri eksikliği nedeniyle, trazodon 18 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

Geriatrik popülasyon:

Çok yaşlı veya zayıf bünyeli hastalar için; tavsiye edilen başlangıç dozu tek doz halinde gece uygulanan 75 mg/gündür. Bu doz, tolerans ve etkililiğe göre, gözetim altında, yukarıda belirtildiği şekilde artırılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DESYREL XL 300 mg Uzatılmış Salımlı Film Kaplı Tablet aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Trazodon veya üründeki yardımcı maddelerden bölüm 6.1’de listelenmiş herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık
- Alkol intoksikasyonu ve hipnotiklerle intoksikasyon
- Akut miyokard infarktüsü
- 18 yaş ve altındaki çocuk ve adolesalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DESYREL XL tok karnına alınan diğer formlarının aksine, aç karnına alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2.).

DESYREL XL’in diğer formülasyonları ile tedaviden DESYREL XL uzatılmış-salımlı film kaplı tabletler ile tedaviye geçiş durumunda, hekim, stabil hale gelene kadar hastanın klinik durumunu takip ederek doz programını ve uygulama yolunu yeniden değerlendirmelidir.

Çocuklarda ve adolesanlarda (18 yaşından küçük) kullanım

Trazodon çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda kullanılmamalıdır. Antidepresanla tedavi edilen çocuklarda ve adolesanlarda yapılan klinik çalışmada intihar davranışı (intihar teşebbüsü ve planlanması) ve düşmanlık (esasen saldırganlık, inatlaşma ve öfke) plasebo ile gözlenenenden daha sık gözlemlenmiştir. Ayrıca, büyüme, olgunlaşma ve bilişsel ve davranışsal gelişime ilişkin çocuklar ve adolesanlar üzerinde gerçekleştirilmiş uzun-dönem güvenlik verileri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2.).

İntihar/intihar düşünceleri veya klinik kötüleşme

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarda ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Depresyon; intihar düşünceleri, kendine zarar verme ve intihar (intihar-ilişkili olaylar) riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk, anlamlı remisyon meydana gelinceye kadar devam eder. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha uzun süre iyileşme görülmeyebileceğinden; hastalar iyileşme meydana gelinceye kadar yakından takip edilmelidir. Genel klinik deneyim, intihar riskinin iyileşmenin erken evrelerinde artabildiği yönündedir.

İntihar-ilişkili olay öyküsü olan hastaların veya tedaviye başlanmadan önce anlamlı derecede intihar düşüncesi sergileyen hastaların intihar düşünceleri veya intihar girişimleri açısından büyük risk altında oldukları bilinmektedir ve bu hastalar tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Psikiyatrik bozukluklarda antidepresan ilaçlar ile gerçekleştirilen plasebo-kontrollü klinik çalışmaların meta-analizi, plasebo ile kıyaslandığında 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışı riskinin antidepresan ilaçlarla arttığını göstermiştir.

Özellikle tedavinin başlangıcında ve sonrasındaki doz değişikliklerinde hastalar, özellikle de yüksek risk altındaki hastalar, yakından takip edilmelidir.

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 davranıştaki olağandışı değişikliklerin takibi ve bu semptomlar görüldüğünde derhal tıbbi yardım almaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Özellikle tedavinin başlangıcında, potansiyel intihar girişimleri riskini minimize etmek için, her fırsatta trazodonun sadece sınırlı miktarları reçete edilmelidir.

Aşağıdaki durumların mevcut olduğu hastalarda dikkatli doz uygulaması ve düzenli takibin benimsenmesi tavsiye edilmektedir:

- Epilepsi (özellikle dozajın ani artırılması veya azaltılmasından kaçınılmalıdır)
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği (özellikle şiddetliyse)
- Angina pectoris, iletim bozuklukları veya farklı derecelerde AV blokları, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi kalp hastalığı
- Hipertiroidizm
- Trazodonun antikolinergik etkileri düşük seviyede olduğu için herhangi bir problem beklenmemekle birlikte prostat hipertrofisi gibi miktürisyon bozuklukları

- Trazodonun minör antikolinergik etkisi nedeniyle majör değişiklikler beklenmemekle birlikte; akut dar açılı glokom, yükselmiş intraoküler basınç

Hastada sarılık meydana gelirse trazodon tedavisi kesilmelidir.

Antikoagölan ve/veya antiplatelet ajanlarla birlikte trazodon gibi serotonerjik ajanlar alan hastalarda ve kanama eğilimi olduğu bilinen hastalarda dikkatli olunması önerilir.

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

Diğer antidepresanlar (örneğin; trisiklik antidepresanlar, SSRI'ler, SNRI'ler, MAOI'ler) ve nöroleptikler gibi serotonerjik olarak etki gösteren diğer maddelerin eşzamanlı kullanımı durumunda, serotonin sendromu/malign nöroleptik sendrom bakımından etkileşimler tanımlanmıştır. Nöroleptikler ile eş zamanlı uygulandığında ölümlü sonuçlanan malign nöroleptik sendromlar rapor edilmiştir, bu sendrom bilinen olası bir advers ilaç reaksiyonudur (bkz. bölüm 4.5. ve 4.8.).

Agranülositoz klinik olarak influenza benzeri semptomlar, boğaz ağrısı ve ateşle ortaya çıkabildiğinden; bu vakaların hematolojik bakımdan değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir.

Trazodon alan hastalarda ortostatik hipotansiyon ve senkop dahil olmak üzere hipotansiyon rapor edilmiştir. Trazodon ile antihipertansif tedavinin eşzamanlı uygulanması, antihipertansif ilacın dozunun azaltılmasını gerektirebilir.

Gebelik

Trazodon gebelik ve laktasyonda döneminde dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.6.)

Yaşlılar

Yaşlı hastalar çoğu zaman antidepresanlara daha duyarlıdır; özellikle ortostatik hipotansiyon, somnolans ve trazodonun diğer antikolinergik etkileri daha sık görülebilir.

Diğer psikotropolar veya antihipertansifler ile eş zamanlı tedavi ile artırıcı etkiler için veya bu reaksiyonları alevlendirebilen komorbid hastalıklar gibi risk faktörlerinin varlığında dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastanın/bakıcının bu potansiyel reaksiyonlar bakımından bilgilendirilmesi ve tedaviye başlamayı takiben, doz artışlarından önce ve sonra ve bu etkiler bakımından yakından takip edilmesi tavsiye edilmektedir.

Trazodon ile tedaviyi takiben, özellikle uzun süreli tedavi periyodlarında; mide bulantısı, baş ağrısı ve halsizlikle karakterize olan yoksunluk semptomlarının meydana gelmesini minimize etmek için dozajın kademeli olarak azaltılması tavsiye edilmektedir.

Trazodon hidroklorürün bağımlılık yaratan özellikleri olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Diğer antidepresan ilaçlarla olduğu gibi; trazodon ile çok nadir olarak QT aralığında uzama vakaları rapor edilmiştir. Trazodon ile birlikte QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler 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 fazla bilgi için bölüm 4.5.'e bakınız.

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

İdrar testleri ile etkileşim

Bir trazodon metaboliti olan meta-Klorofenilpiperazin (m-CPP) ile yapısal olarak benzer bir ilaç olan 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA, ecstasy) arasındaki çapraz reaksiyon nedeniyle, idrarda amfetamin sonucu immünoanaliz ilaç taramasının kullanılmasıyla yanlışlıkla pozitif değer verebilir. Bu durumlarda, kütle spektrometrisine (MS) dayalı teknikler kullanılarak doğrulayıcı testler önerilir.

Bu ilaç her dozunda 1 mmol (23 mg)' den daha az sodyum içerir, yani esasında “sodyum içermez”.

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 tavsiye edilmektedir.

Antidepresanların metabolizması; hepatik etkileri nedeniyle oral kontraseptifler, fenitoinler, karmabazepin ve barbitüratlar tarafından hızlandırılır. Antidepresanların metabolizması; simetidin ve diğer bazı antipsikotikler tarafından inhibe edilir.

Oral antikoagülan ve/veya antiplatelet ajanlar: Nadiren artmış kanama ile birlikte antikoagülan fonksiyonlarda (laboratuvar değerleri ve/veya klinik belirti ve semptomlar) değişiklik bildirilmiştir.

CYP3A4 inhibitörleri:

In vitro ilaç metabolizması çalışmaları; trazodon eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir ve nefazodon gibi sitokrom inhibitörleri P450 3A4 (CYP3A4) ile birlikte verildiğinde, ilaç etkileşimi potansiyelinin bulunduğunu göstermektedir. Kuvvetli CYP3A4 inhibitörlerinin trazodon plazma konsantrasyonlarında belirgin artışa yol açması olasıdır. Sağlıklı gönüllülerdeki *in vivo* çalışmalarda, günde 2 kez 200 mg ritonavir dozunun trazodonun plazma seviyelerini iki kattan fazla artırarak mide bulantısı, senkop ve hipotansiyona yol açtığı teyit edilmiştir.

Eğer trazodon kuvvetli bir CYP3A4 inhibitörü ile kullanılırsa; daha düşük bir trazodon dozu düşünülmelidir. Ancak, trazodon ve kuvvetli CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Karbamazepin:

Karbamazepin ile birlikte uygulama trazodonun plazma konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanmaktadır. Günde 400 mg karbamazepin ile eşzamanlı kullanım, trazodon ve aktif metaboliti m-klorofenilpiperazinin plazma konsantrasyonlarında sırasıyla %76 ve %60'lık bir azalmaya yol açmıştır. Bu nedenle, karbamazepin ile kombine olarak trazodon kullanan hastalar, trazodon dozajında bir artış gerekip gerekmediğini saptamak üzere yakından takip edilmelidir.

Trisiklik antidepressanlar:

Etkileşim riskinden dolayı trazodon ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Serotonin sendromu ve kardiyovasküler yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır.

Fluoksetin:

Trazodon bir CYP1A2/2D6 inhibitörü olan fluoksetin ile kombine olarak kullanıldığında, yükselmiş trazodon plazma seviyeleri ve advers etkilere ilişkin nadir vakalar rapor edilmiştir. Farmakokinetik etkileşimin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Farmakodinamik etkileşim (serotonin sendromu) olasılığı göz ardı edilemez.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI):

Monoamin oksidaz inhibitörleri ile olası etkileşim nadiren bildirilmiştir. Bazı klinisyenler her ikisini eş zamanlı olarak verse de, trazodonun MAOI ile eşzamanlı olarak ya da bu maddelerle tedavinin sonlandırılmasından sonraki iki hafta içinde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Trazodon tedavisinin sonlandırılmasından itibaren bir hafta içinde MAOI'lerinin uygulanması da tavsiye edilmemektedir.

Fenotiazinler:

Klorpromazin, flufenazin, levomepromazin, perfenazin gibi fenotiazinler ile konkomitant kullanım durumunda şiddetli ortostatik hipotansiyon gözlemlenmiştir.

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 alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

Levodopa:

Antidepressanlar levodopanin metabolizmasını hızlandırabilir.

Diğer:

Trazodonun QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı "torsades 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 değiştirmeden; guanetidin benzeri bileşiklerin hipotansif etkisiyle etkileşim olası değildir. Ancak, laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar, trazodonun klonidinin akut etkilerinin çoğunu inhibe edebildiğini öne sürmektedir. Diğer antihipertansif

ilaç türleri söz konusu olduğunda, hiçbir klinik etkileşim rapor edilmemesine rağmen, etkide güçlenme olasılığı dikkate alınmalıdır.

Trazodon *Hypericum perforatum* içeren preparatlarla birlikte uygulandığında istenmeyen etkiler daha sık meydana gelebilir.

Trazodon ve varfarini eş zamanlı alan hastaların protrombin zamanında değişiklikler rapor edilmiştir.

Trazodon ile eşzamanlı kullanım digoksin veya fenitoinin serum seviyelerinde artışla sonuçlanabilir. Bu hastalarda serum seviyelerinin takibi değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DESYREL XL'in çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımına ilişkin bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /veveya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DESYREL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Trazodona maruz kalınan gebeliğe ilişkin sınırlı sayıda (< 200) veri, trazodonun gebelik üzerinde ya da fetus/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisi olmadığını işaret etmektedir. Bugüne kadar, başka ilgili hiçbir 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 etkileri işaret etmemektedir (bkz. bölüm 5.3.).

Gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Trazodon doğuma kadar kullanıldığında; yenidoğanlar yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması bakımından izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Sınırlı veriler, trazodonun insan sütüyle atılımının düşük olduğunu işaret etmektedir; fakat aktif metabolitin seviyeleri bilinmemektedir. Veri yetersizliği nedeniyle; emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya trazodon ile tedavinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar, emzirmenin çocuğa yararı ve trazodon tedavisinin anneye yararı dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

300 mg/kg/güne kadar dozlarda sıçanlarda fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Trazodon araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif veya orta dereceli bir 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 rapor edilmiştir.

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

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıflandırması ve sıklığa göre listelenmektedir. Sıklıklar 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) olarak tanımlanmaktadır.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

Endokrin hastalıklar

Bilinmiyor: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı 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 deliryumu alevlendirir), deliryum, saldırgan reaksiyon, halüsinasyonlar, kabuslar, libidoda azalma, yoksunluk sendromu

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Serotonin sendromu, konvülziyon, 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”, palpitasyonlar, prematüre ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler ikili vurular, ventriküler taşikardi dahil), bradikardi, taşikardi, EKG anormallikleri (QT uzaması)

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Nazal konjesyon, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Mide bulantısı, kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon, diyare, dispepsi, mide ağrısı, gastroenterit, artmış salivasyon, parolitik 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 yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Miktürişyon bozukluğu, idrar kaçırma, idrar yapamama (üriner retansiyon)

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Bilinmiyor: Priapizm⁶

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Zayıflık, ödem, grip-benzeri semptomlar, yorgunluk, göğüs ağrısı, ateş

Araştırmalar

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde artış

¹Semptomatik hastalarda sıvı ve elektrolit durumu izlenmelidir.

²Ayrıca bkz. bölüm 4.4.

³Trazodon sedatif özelliklere sahip bir antidepresandır ve tedavinin ilk günlerinde görülen, genellikle devam eden tedaviyle birlikte ortadan kalkan uyuşukluk görülür.

⁴Hayvanlarda yapılan çalışmalar, trazodonun trisiklik antidepresanlardan daha az kardiyotoksik olduğunu göstermiştir ve klinik çalışmalar ilacın insanlarda kardiyak aritmilere neden olma ihtimalinin daha düşük olabildiğini öne sürmektedir. Önceden var olan kardiyak hastalığı bulunan hastalarda yapılan klinik çalışmalar, trazodonun bu popülasyondaki bazı hastalarda aritmojenik olabildiğini işaret etmektedir.

⁵Karaciğer fonksiyonu üzerinde bazen şiddetli olan advers etkiler nadiren rapor edilmiştir.

⁶Ayrıca bkz. bölüm 4.4.

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, mide bulantısı ve kusmayı içermektedir. Daha ciddi vakalarda koma, taşikardi, hipotansiyon, hiponatremi, konvülziyonlar ve solunum yetmezliği rapor edilmiştir.

Kardiyak özellikte olanlar bradikardi, QT uzaması ve “torsades de pointes”i içerebilir.

Semptomlar doz aşımından sonra 24 saat veya daha uzun bir zaman içinde ortaya çıkabilir.

Diğer antidepresanlar ile kombinasyonda trazodonun doz aşımı serotonin sendromuna neden olabilir.

Tedavi:

Trazodonun spesifik bir antidotu yoktur. 1 gramdan fazla trazodon almış yetişkinlerde veya 150 mg'dan fazla trazodon almış çocuklarda semptomların meydana gelmesini takiben 1 saat içinde aktif kömür uygulaması düşünülmelidir. Alternatif olarak, yetişkinlerde, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir doz aşımının alınmasını takiben 1 saat içinde gastrik lavaj düşünülebilir.

İlacın alınmasından sonra en az 6 saat (veya eğer sürekli salımlı bir preparat alınmışsa 12 saat) süreyle gözlenir. Kan basıncı, nabız ve Glasgow Koma Ölçeği (GCS) takip edilir. Eğer GCS azalırse oksijen saturasyonu takip edilir. Semptomatik hastalarda kardiyak takip uygundur.

Tek kısa süreli konvülziyonlar tedavi gerektirmez. Sık veya uzayan konvülziyonlar intravenöz diazepam (0.1-0.3 mg/kg vücut ağırlığı) veya lorazepam (yetişkinde 4 mg ve çocukta 0.05 mg/kg) ile kontrol edilir.

Eğer bu önlemler nöbetleri kontrol etmezse, bir intravenöz fenitoin infüzyonu yararlı olabilir.

Oksijen verilir ve asit-baz ve metabolik bozukluklar gerektiği şekilde düzeltilir.

Tedavi, hipotansiyon ve aşırı sedasyon durumunda semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Şiddetli hipotansiyon devam ederse; dopamin veya dobutamin gibi inotropoların kullanımı değerlendirilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler, antidepresanlar
ATC Kodu: N06AX05

Trazodon, anksiyete ve uyku bozuklukları ile ilişkili depresyon dahil, depresif bozuklukların tedavisinde etkili olan ve kısa bir etki başlangıcı gecikmesiyle (yaklaşık bir hafta) karakterize olan bir triazolopiridin türevidir.

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

Diğer psikotrop ilaçların aksine, trazodon, glokomda ve üriner sistem bozukluklarında kontrendike değildir; ekstrapiramidal etkilere sahip değildir ve adrenerjik iletiyi kuvvetlendirmez; trazodon, antikolinerjik etkinlikten yoksun olmasından dolayı, trisiklik antidepresanların kalp fonksiyonu üzerindeki tipik etkilerine sahip değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Trazodon oral uygulamayı takiben gastrointestinal sistemden tamamen emilir.

300 mg trazodon uzatılmış salımlı tabletin çoklu dozlarının sağlıklı gönüllülere aç karnına 7 ardışık gün boyunca oral olarak uygulanmasından sonra, 8 saatlik tmax ve yaklaşık 27,6 µg /ml/saatlik AUC ile yaklaşık 1,7 µg /ml'lik Cmax değerine ulaşılmıştır.

Dağılım:

İn vitro koşullar altında, trazodon terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %89 ila %95 oranında bağlanır.

Trazodon dağılımı, yaşları 18 ile 76 arasında değişen 43 sağlıklı deneğe 25 mg intravenöz ve 50 mg oral doz uygulamalarından sonra değerlendirilmiştir. Ortaya çıkan dağılım hacmi 0,9 l/kg ile 1,5 l/kg arasındadır ve değerler genellikle yaşlılarda gençlerden daha yüksektir.

Biyotransformasyon:

Trazodon, insan ve hayvanlarda benzer bir metabolik yol ile büyük ölçüde metabolize edilir.

Metabolizmanın ana ürünleri, özellikle safrada glukuronid konjugatı olarak bulunan ve ilaca bağlı toplam maruziyetin ağırlık bazında %3'ten azını ve molar bazda %5'ten azını oluşturan oksotriazolo-piridinpropiyonik asit ve 1-m-klorofenilpiperazin dahil olmak üzere hidrosillenmiş türevler ve oksidasyon türevleridir.

İnsan karaciğer mikrozomlarında gerçekleştirilen *in-vitro* çalışmalar, trazodonun esas olarak sitokrom P4503A4 (CYP3A4) enzimleri tarafından metabolize olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Renal atılım, uygulanan dozun yaklaşık %70'ini oluşturan trazodon metabolitlerinin ana eliminasyon yoludur, geri kalan miktar ise feçes yoluyla atılır.

Trazodonun görünür eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 saat (tok alındığında) ila 11 saat (aç alındığında)'tir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Günde iki kez 50, 100 ve 150 mg'lık tekrarlanan oral uygulamalardan sonra, trazodon tüm doz aralıklarında lineer farmakokinetik göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Oral uygulanan trazodonun LD₅₀ değeri farede 610 mg/kg, sıçanda 486 mg/kg ve tavşanda 560 mg/kg'dır. Gözlemlenen etkiler sedasyon, salivasyon, palpebral ptosis ve klonik konvülsiyonlardan oluşmuştur.

Tekrarlı toksisite:

Sıçan, tavşan ve köpekte subkronik çalışmalar ve sıçan, köpek ve maymunda kronik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Uygulanan oral dozlar sıçanda 15 – 450 mg/kg/gün, tavşanda 15 – 100 mg/kg/gün, köpekte 3 – 100 mg/kg/gün ve maymunda 20 – 80 mg/kg/gün aralığında değişmiştir. Sıçanlarda, tedavi hepatosit hipertrofinine ve düz endoplazmik retikulumda hepatomegaliye neden olmuştur. Bu etki detoksifikasyon mekanizmasının bir sonucudur ve patolojik bir olay olarak yorumlanamaz. Ayrıca, letal dozlar akut toksisite çalışmalarında gözlemlenmekte olan etkileri de ortaya çıkarmıştır. İlgili NOEL (Advers Etki Gözlenmeyen Seviye) 30 mg/kg/gündür. Tavşanlarda, 50 mg/kg/günlük ilgili NOEL ile yalnızca MSS-depresan etkileri gözlenmiştir. Köpeklerde, akut intoksikasyon ile gözlenmekte olan semptomlar tekrarlı doz ile daha da kötüleşmiştir ve ilgili NOEL 10 mg/kg/gündür. Maymunların, yalnızca farmakodinamik bozukluklar göstererek, köpeklerden daha dirençli olduğu ortaya çıkmıştır. NOEL 20 mg/kg/gündür.

Üreme toksisitesi:

300 mg/kg/güne kadar dozlarda sıçanlarda fertilité üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Sıçanda gerçekleştirilen teratojenisite çalışmaları, yalnızca materyal organizmaya toksik olan dozlarda (300-450 mg/kg/gün) embriyoletal etkilerde artış olduğunu göstermiştir. Yalnızca gebe tavşana toksik dozlarla (150-450 mg/kg/gün), tavşanlarda embriyoletal etkiler ve nadir konjenital anomali vakaları gözlenmiştir. Embriyo üzerinde doğrudan etkilerinin olmaması sıçanlarda plasenta bariyerini geçen trazodon çalışmaları ile desteklenmiştir: yalnızca ihmal edilebilir konsantrasyonlarda ilaç embriyonal dokularda ve amniyotik sıvıda gözlenmiştir. Sıçanlardaki peri- ve post-natal çalışmalar yalnızca 30 mg/kg/günü aşan dozlarda yavruların vücut ağırlığında düşük bir artış gözlenmiştir.

Mutajenisite:

In-vitro mutajenisite testleri (bakteri hücrelerinde, Çin hamsterlerinin V77 hücrelerinde, murin lenfoma hücrelerinde, CHO, CHL/IU hücrelerinin kromozomik aberasyonlarında ve insan lenfositlerinde) ve *in-vivo* mutajenisite testleri (farelerde mikronukleus ve sıçanlarda kromozomik metafaz analizi) herhangi bir mutajenik etki göstermemiştir.

Karsinojenik potansiyel:

Fare ve sıçanda gerçekleştirilen çalışmalar herhangi bir potansiyel tümör riski ortaya çıkarmamıştır.

Antijenite:

Trazodonun antijenik aktiviteden yoksun olduğu gösterilmiştir.

Kardiyotoksisite:

Trazodonun kardiyovasküler etkileri sıçan, Gine domuzu, kedi ve köpekte çalışılmıştır. İlaç hipotansif olmayan dozlarla EKG izlemelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı için; ilacın kardiyotoksisiteden neredeyse yoksun olduğu gösterilmiştir.

Hormonal etkiler:

Dişi sıçanlara intraperitoneal yoldan uygulanan 20 mg/kg'dan daha yüksek tekli dozlar prolaktin seviyesinde hafif derecede bir artışa neden olmuştur. Bu etki diyetle kronik uygulama ile ortadan kaybolmuştur.

İlaç bağımlılığı:

Sıçanlarda gerçekleştirilen iki çalışma herhangi bir potansiyel bağımlılık etkisini hariç tutmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**Çekirdek tablet

Hipromelloz

Kolloidal anhidroz silika

Sodyum stearil fumarat

Prejelatinize değiştirilmiş nişasta (E1442)

Film-kaplama

Kısmi hidrolizlenmiş polivinil alkol

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol

Talk

Sarı demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

DESYREL XL 300 mg uzatılmış salımlı film kaplı tabletler 10, 14, 20 ve 30 tablet içeren PVC-PVDC/Al blisterlerde, kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Angelini İlaç San. ve Tic. A.ř., Beřiktař/ İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/116

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ

30.04.2023