

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azona 50 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 50 mg tratsodonihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi (monohydraattina) 120,7 mg / kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valkoinen kaksiosainen kovaliiivatekapseli, jossa teksti TRA 50 MPR. Kapselin sisältö: valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Masennustilat
- Skitsoaffektiivisessä psykoosissa Azonaa voidaan käyttää yhdessä antipsykoottien kanssa
- Unettomuus, erityisesti jos siihen liittyy depressiivisiä oireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Hoito suositellaan aloitettavaksi annoksella 150—200 mg/vrk. Annosta suurennetaan hoitovasteen mukaan. Lievissä depressioissa keskimääräinen ylläpitoannos on 150 mg/vrk ja keskivaikeissa sekä vaikeissa depressioissa 300 mg/vrk jaettuna yleensä kolmeen annokseen. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa ad 600 mg/vrk. Unettomuudessa annostus on yleensä 25—100 mg iltaisin. Vakava masennustila ja sen oireena esiintyvä unettomuus edellyttävät suurempia annoksia. Tratsodonihoido on lopetettava vähitellen. On suositeltavaa pienentää annosta asteittain 1–2 viikon jaksoissa.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat):

Iäkkäiden ja huonokuntoisten potilaiden kohdalla tulee noudattaa varovaisuutta ja aloittaa hoito pienemmällä annoksella. Hoito suositellaan aloitettavaksi annoksella 100 mg/vrk. Vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen antokertaan tai antaa kerta-annoksena iltaisin (ks. kohta 4.4). Annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan. Yleensä yli 100 mg:n kerta-annoksia tulisi välttää iäkkäillä potilailla. Yli 300 mg/vrk annoksia ei yleensä ole tarpeen käyttää.

Pediatriset potilaat:

Turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 18-vuotiailla. Tämän vuoksi valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

Tratsodoni läpikäy voimakkaan metabolian maksassa (ks. kohta 5.2) ja käyttöön on liittynyt

maksatoksisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Varovaisuutta tulee noudattaa valmisteen käytössä maksan vajaatoimintaa (erityisesti vaikeaa vajaatoimintaa) sairastavilla potilailla. Säännöllistä maksan toiminnan monitorointia voidaan harkita.

Munuaisten vajaatoiminta:

Annosmuutoksiin ei yleensä ole tarvetta, mutta varovaisuutta tulee noudattaa valmisteen käytössä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Mahdollisia haittavaikutuksia voidaan lieventää ottamalla Azona ruokailun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys tratsodonille tai valmisteen apuaineille
- Alkoholin tai unilääkkeiden aiheuttama intoksikaatio
- Akuutti sydäninfarkti
-

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pediatriset potilaat:

Tratsodonia ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Suisidaalista käyttäytymistä (itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia) sekä vihamielisyyttä (pääasiassa aggressiota, vastustavaa käyttäytymistä ja vihaa) havaittiin kliinisissä tutkimuksissa useammin masennuslääkkeitä saaneilla lapsilla ja nuorilla kuin lumelääkettä saaneilla lapsilla ja nuorilla. Lisäksi pitkän aikavälin turvallisuutta koskevat tiedot lasten ja nuorten kasvamisesta, kypsymisestä sekä kognitiivisesta kehityksestä ja käyttäytymisen kehityksestä ovat puutteelliset.

Itsemurha/ itsemurha-ajatuksien tai masennuksen paheneminen:

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes itse taudissa tapahtuu merkitsevä paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa. Itsemurhariskin vuoksi tulee potilaalle antaa varsinkin hoidon alkuvaiheessa ainoastaan rajoitettu määrä tratsodonia.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloidulla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen.

Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Kuten muidenkin alfa-adrenolyyttisten lääkeaineiden yhteydessä, tratsodonihoitoon on liittynyt harvoin priapismia eli kivuliaita ja pitkittyneitä erektioita (1:6000). Priapismia voidaan hoitaa injisoimalla paisuvauskudokseen alfa-adrenolyyttistä valmistetta, kuten adrenaliinia tai metaraminolia. On kuitenkin raportoitu, että osa priapismitapauksista on johtanut kirurgiseen hoitoon tai pysyviin seksuaalitoimintojen häiriöihin (erektiovaikeudet ja impotenssi). Mikäli pitkittyneitä erektioita ilmenee Azona-hoidon aikana, tulee valmisteen käyttö lopettaa välittömästi. Jos tratsodonihoitoa

määrätään sukupuolisesti aktiiveille, etenkin nuorille miehille tulisi priapismien kehittymisen mahdollisuudesta ja toimintaohjeista pitkittyneen tai syyttä ilmaantuneen erektion yhteydessä kertoa.

Kuten muidenkin masennuslääkkeiden yhteydessä, tratsodonihoidon liittyen on raportoitu hyvin harvoin QT-ajan pidentymistä. Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, synnynnäinen tai suvussa esiintynyt pitkä QT –syndrooma tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa (ks. myös kohta 4.5).

On suositeltavaa noudattaa varovaisuutta tratsodonin annostelussa ja säännöllistä seuranta potilaiden kohdalla, jotka sairastavat:

- Epilepsiaa, erityisesti äkillisiä annoksen nostoja ja laskuja on vältettävä
- Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti vaikea-asteista
- Sydänsairautta, kuten angina pectoris, johtumishäiriöt tai jonkin asteinen eteis-kammiokatkos, äskettäinen sydäninfarkti
- Hypertyreosia
- Virtsaamishäiriöitä ja prostatan hyperplasiaa, vaikka ongelmia ei ole todennäköisesti odotettavissa, koska tratsodonin antikolinerginen vaikutus on vähäinen
- Akuuttia ahdaskulmaglaukoomaa ja kohonnutta silmänpainetta, vaikka suuria muutoksia ei ole todennäköisesti odotettavissa, koska tratsodonin antikolinerginen vaikutus on lievä

Jos potilaalla ilmenee keltaisuutta tai muita maksan vajaatoiminnan merkkejä, on Azona-hoito keskeytettävä välittömästi.

Masennuslääkkeet voivat aiheuttaa psykoottisten oireiden pahenemista (esim. vainoharhaisten ajatusten voimistumista) skitsofreniaa tai muita psykooseja sairastavilla potilailla. Tratsodonihoidon aikana bipolaarihäiriön depressio voi muuttua maniaksi. Tässä tapauksessa Azona-hoito on keskeytettävä.

Tratsodonin yhteiskäytössä muiden serotonergisten lääkkeiden (esim. trisykliset antidepressantit, SSRI/SNRI-valmisteet ja MAO:n estäjät) ja neuroleptien kanssa on kuvattu esiintyneen serotoniinioireyhtymää sekä malignia neuroleptioireyhtymää. Yhteiskäytössä neuroleptien kanssa on raportoitu myös kuolemaan johtanutta malignia neuroleptioireyhtymää, joka on tunnettu haittavaikutus neurolepteille (ks. myös kohdat 4.5 ja 4.8).

Agranulosytoosi voi ilmetä flunssankaltaisina oireina, kuten kurkkukipuna tai kuumeena. Jos näitä oireita ilmenee, suositellaan verisoluarvojen tarkistamista.

Tratsodonin käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen hypotensiota, mukaan lukien ortostaattinen hypotensio ja synkopee (ks. myös kohta 4.5). Käytettäessä yhdessä tratsodonin kanssa, verenpainelääkityksen annosta voi joutua laskemaan.

lääkällä potilailla saattaa esiintyä tavallista useammin ortostaattista hypotensiota, uneliaisuutta, ja muita tratsodonin aiheuttamia antikolinergisiä haittavaikutuksia. Additiivisten vaikutusten mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä muuta samanaikaista lääkitystä (kuten muita psykotrooppeja tai verenpainetta alentavia lääkkeitä), tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten samanaikaisesti esiintyvä muu sairaus), jotka voivat pahentaa näitä haittavaikutuksia. Potilaille/ heidän hoitajilleen pitää kertoa näiden haittavaikutusten mahdollisuudesta ja niiden huolellisesta seuraamisesta lääkehoidon alussa sekä ennen kuin lääkeannosta suurennetaan ja suurentamisen jälkeen.

Mahdollisten lopettamisoireiden, kuten pahoinvoinnin, huonovointisuuden ja päänsäryn, välttämiseksi on suositeltavaa lopettaa tratsodonihoidon (erityisesti pitkäaikainen) annosta asteittain pienentämällä.

Ei ole näyttöä siitä, että tratsodoni aiheuttaisi riippuvuutta.

Potentit CYP3A4-inhibiittorit voivat nostaa tratsodonin plasmapitoisuuksia huomattavasti (ks.

kohta 4.5).

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleiset:

Tratsodoni voi voimistaa muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (kuten psykoosilääkkeet, unilääkkeet, rauhoittavat lääkkeet, anksiolyytit ja antihistamiinit) väsyttävää vaikutusta. Annoksen pienentämistä voidaan harkita.

Antidepressanttien metabolia voi nopeutua yhteiskäytössä oraalisten ehkäisyvalmisteiden, fenytoiinin, karbamatsepiinin ja barbituraattien kanssa. Simetidiini ja eräät antipsykootit voivat hidastaa tratsodonin metaboliaa.

Monoamiinioksidaasin (MAO-)estäjät:

Mahdollisista yhteisvaikutuksista MAO-estäjien kanssa on raportoitu satunnaisesti. Tratsodonia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien (kuten moklobemidi ja selegiliini) kanssa. Siirryttäessä MAO-estäjästä tratsodoniin on pidettävä viikon tauko ja siirryttäessä tratsodonista MAO-estäjään on pidettävä kahden viikon tauko.

CYP3A4-estäjät:

Potentit CYP3A4-inhibiittorit, kuten makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini), atsolisienililääkkeet (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli), HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri ja indinaviiri) ja nefatsodoni, voivat nostaa tratsodonin plasmapitoisuuksia huomattavasti. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä in vivo-tutkimuksissa havaittiin, että ritonaviirin BID-annos 200 mg nosti tratsodonin pitoisuutta plasmassa yli kaksinkertaiseksi johtuen pahoinvointiin, pyörtymiseen ja hypotensioon. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta ja harkittava tratsodoniannoksen pienentämistä. Tratsodonin ja potenttien CYP3A4-estäjien yhteiskäyttöä tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää.

Karbamatsepiini:

Karbamatsepiinin ja tratsodonin yhteiskäyttö voi laskea tratsodonin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia plasmassa. Yhteiskäytössä 400 mg:n annos karbamatsepiinia johti 76 % laskuun tratsodoni- ja 60 % laskuun tratsodonin aktiivisen metaboliitin pitoisuudessa. Yhteiskäytön on myös raportoitu lisäävän karbamatsepiinin pitoisuuksia plasmassa. Karbamatsepiinin ja tratsodonin yhteiskäytössä on potilasta monitoroitava huolellisesti mahdollisten haittavaikutusten ja annosmuutoksien tarpeen havaitsemiseksi.

Serotonergiset lääkkeaineet:

Tratsodonin yhteiskäyttö serotonergisesti vaikuttavien lääkkeaineiden, kuten triptaanien (esim. sumatriptaani) ja tiettyjen opioidien (esim. tramadoli ja buprenorfiini) kanssa voi lisätä serotoniinioireyhtymän riskiä.

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu esiintyneen tratsodonin ja muiden psykotrooppisten lääkkeaineiden yhteiskäytössä.

Trisykliset masennuslääkkeet:

Trisyklisten antidepressanttien ja tratsodonin yhteiskäyttöä ei suositella serotoniinioireyhtymän ja kardiovaskulaaristen haittojen riskin takia.

Fluoksetiini:

Fluoksetiinin (CYP1A2/2D6-inhibiittori) ja tratsodonin yhteiskäytössä on raportoitu harvoissa tapauksissa esiintyneen kohonneita tratsodonin pitoisuuksia ja haittavaikutuksia. Mahdollisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen mekanismia ei täysin tunneta. Farmakodynaamisen interaktion (serotoniinisyndrooma) mahdollisuutta ei voida poissulkea.

Alkoholi:

Tratsodoni voi voimistaa alkoholin väsyttävää vaikutusta. Alkoholin käyttöä tratsodonihoiton aikana tulisi välttää.

Verenpainelääkkeet:

Koska tratsodoni voi aiheuttaa hypotensiota, se voi myös voimistaa verenpainetta alentavien lääkeaineiden vaikutuksia. Verenpainelääkkeiden annosta voidaan siten joutua pienentämään Azonahoidon yhteydessä.

Fentiatsiinit:

Voimakasta ortostaattista hypotensiota on havaittu tratsodonin ja fentiatsiinien (esim. klooripromatsiini, flufenatsiini, levomepromatsiini ja perfenatsiini) yhteiskäytössä.

Lihasselaksantit / anesteetit:

Tratsodoni voi voimistaa lihasrelaksanttien ja anesteettien vaikutusta. Yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

Levodopa:

Koska jotkut antidepressantit voivat nopeuttaa levodopan metaboliaa, tätä mahdollisuutta ei voida poissulkea myöskään tratsodonin osalta. Tratsodonin on havaittu vähentäneen vapinaa ihmisillä sekä yksinään käytettynä että yhteiskäytössä levodopan kanssa.

Muut:

Tratsodoni voi heikentää varfariinin vaikutusta. Yhteiskäytössä, etenkin tratsodonilääkitystä aloitettaessa tai lopetettaessa, INR-arvojen tiivis seuranta on tarpeen.

Tratsodonin yhteiskäyttö NSAID-valmisteiden tai ASA:n kanssa voi lisätä mahasuolikanavan verenvuodon riskiä.

Tratsodonin ja amiodaronin yhteiskäytössä on raportoitu esiintyneen pidentynyttä QT-aikaa ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia). Käytettäessä tratsodonia yhdessä muiden tunnetusti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa on noudatettava varovaisuutta.

Koska tratsodoni on hyvin heikko noradrenaliinin takaisinoton estäjä, eikä tratsodonilla (50 mg x 3/vrk) ole havaittu olevan vaikutusta tyramiinin aiheuttamaan verenpainevasteeseen, guanetidiini-tyyppisten valmisteiden verenpainetta laskevan vaikutuksen estäminen on epätodennäköistä. Kuitenkin laboratorioeläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että tratsodoni saattaa estää klonidiinin hypotensiivista vaikutusta. Muun tyyppisten verenpainetta alentavien lääkeaineiden suhteen mahdollinen potentoiva vaikutus on huomioitava, vaikka kliinisiä yhteisvaikutuksia ei ole raportoitu.

Tratsodoni voi nostaa digoksiinin ja fenytoiinin pitoisuuksia plasmassa.

Tratsodonin haittavaikutukset voivat lisääntyä yhteiskäytössä mäkikuisman (*hypericum perforatum*) kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kahdessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa tratsodonin on havaittu aiheuttavan haittavaikutuksia sikiölle. Rotilla käytetyt annokset oli suhteutettu ihmisellä käytettäviin, ja ne olivat suuruudeltaan 30—50 kertaa suositeltuja enimmäisannoksia suurempia. Yhdessä kolmesta kaneilla suoritetusta tutkimuksesta havaittiin lisääntynyt synnynnäisten kehityshäiriöiden riski. Annokset oli suhteutettu ihmisellä käytettäviin, ja ne olivat suuruudeltaan 15—50 kertaa suositeltuja enimmäisannoksia suurempia.

Raskaus:

Rajalliset tiedot (< 200) tratsodoniin käytöstä raskaana oleville naisille eivät osoita, että tratsodoni aiheuttaisi haittavaikutuksia raskauteen tai sikiölle/vastasyntyneelle. Muuta relevanttia epidemiologista tutkimustietoa ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia liittyen raskauteen, sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen käytettäessä terapeuttisia annoksia (ks. kohta 5.3).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille. Jos tratsodonia käytetään lapsen syntymään asti tai juuri ennen syntymää, suositellaan vastasyntyneen syntymänjälkeistä valvontaa lääkkeen lopettamiseen mahdollisesti liittyvien oireiden vuoksi.

Imetys:

Rajalliset tiedot osoittavat, että tratsodonia erittyy rintamaitoon pieniä määriä, mutta aktiivisen metaboliitin pitoisuuksia äidinmaidossa ei tunneta. Riittävän tiedon puuttuessa tehtäessä päätöstä siitä, jatketaanko/lopetetaanko rintaruokinta tai jatketaanko/lopetetaanko tratsodoni-hoito, on huolellisesti arvioitava rintaruokinnan hyöty lapselle ja tratsodoni-hoidon hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tratsodonilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilasta tulisi kehottaa varovaisuuteen moottoriajoneuvon kuljettamisessa ja vaarallisten koneiden käyttämisessä, kunnes lääkkeen yksilölliset vaikutukset (esim. väsymys, huimaus, sekavuus ja näön hämärtyminen) ovat selvinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Tratsodoniin käyttöön liittyvä tavallisin haittavaikutus on väsymys, jonka ilmaantuvuus on noin 20—50 %. Väsyttävä vaikutus on voimakkaimmillaan hoidon alussa ja vähenee tavallisesti hoitoa jatkettaessa. Suun kuivumista on esiintynyt n. 15—30 %:lla tratsodonia käyttävistä potilaista.

Itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu tratsodonihoitoa aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Tratsodoni saattaa aiheuttaa antikolinergisia ja kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Haittavaikutusten ilmaantuvuuteen ja voimakkuuteen vaikuttavat tratsodoniannos ja hoidon kesto.

Haittavaikutusten ilmaantuvuus lisääntyy jonkin verran vuorokausiannoksen ylittäessä 300 mg.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			verenkuvan muutokset kuten agranulosytoosi, trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia ja anemia	
Immuunijärjestelmä				allergiset reaktiot
Umpieritys				antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen

				oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	painon nousu tai lasku			hyponatremia ¹ , ruokahalun lisääntyminen, anoreksia
Psyykkiset häiriöt		keskittymiskyvyn heikkeneminen, muistihäiriöt, libidon muutokset, levottomuus, sekavuustilat, unettomuus		itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (ks. myös kohta 4.4), desorientaatio, mania, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, agitaatio (voi harvoin kehittyä deliriumiksi), harhaluulot, aggressiivisuus, hallusinaatiot, painajaisunet, alentunut libido, vieroitusoireet
Hermosto	huimaus, päänsärky	koordinaatiohäiriöt, vapina, heikkous, huomiokyvyn heikentyminen	serotoniinioireyhtymä (erityisesti yhteiskäytössä muiden serotonergisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa)	kouristukset, maligni neuroleptioireyhtymä, uneliaisuus, levottomuus, muistihäiriöt, myoklonus, ekspressiivinen afasia, parestesia, dystonia, makuaisin muutokset
Silmät			näön hämärtyminen	
Sydän			rytmihäiriöt (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia, palpitaatio, kammiolisälyönnit, kammiotakykardia), bradykardia, takykardia ²	
Verisuonisto		lievä hypotensio (ortostaattinen hypotensio ja synkopee)		hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		nenän tukkoisuus		dyspnea
Ruuansulatuselimestö	suun kuivuminen, närästys, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus			dyspepsia, vatsakipu, gastroenteriitti, lisääntynyt syljeneritys,

				paralyyttinen ileus
Maksa ja sappi			maksan toiminnan häiriöt (mukaan lukien keltaisuus ja maksavauriot) ³	intrahepaattinen kolestaasi
Iho ja ihonalainen kudος		ihottuma		kutina, liikkahikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos				raajakipu, selkäkipu, lihassärky, nivelsärky
Munuaiset ja virtsatiet				virtsaamishäiriöt
Sukupuolielimet ja rinnat			priapismi (ks. myös kohta 4.4)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytys	turvotus		heikkous, flunssan kaltaiset oireet, rintakipu, kuume
Tutkimukset			EKG muutokset, QT-ajan pidentyminen	maksa-arvojen suureneminen

¹ Neste ja elektrolyyttitasapainoa tulee seurata oireilevilla potilailla.

² Eläinkokeet ovat osoittaneet, että tratsodonilla on vähemmän kardiotoksisia vaikutuksia kuin trisyklisillä antidepressanteilla. Kliinisten kokeiden perusteella voidaan olettaa, että tratsodoni aiheuttaa ihmisillä vähemmän rytmihäiriöitä verrattuna trisyklisiin antidepressantteihin. Sydänsairailla potilailla suoritettavat kliiniset kokeet viittaavat siihen, että tratsodoni voi aiheuttaa rytmihäiriöitä joillekin tähän potilasryhmään kuuluville henkilöille.

³ Maksan toimintaan kohdistuvia haittavaikutuksia (joskus vakavia) on raportoitu harvoin. Jos potilaalla ilmenee keltaisuutta tai muita merkkejä maksan toiminnan häiriöistä, on Azona-hoito keskeytettävä välittömästi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Ainoana käytettynä lääkkeenä tratsodonin on hyvin harvoin kuvattu aiheuttaneen kuolemaan johtaneita myrkytyksiä. Annoksen 7,5 g tratsodonia on kuvattu aiheuttaneen uneliaisuutta ja heikotusta, kun taas 9,2 g:n annos ei aiheuttanut mainittavia oireita. Vakavimpia kuvattuja tratsodoniyliannoksen aiheuttamia reaktioita ovat kooma, kouristukset, hypotensio, priapismi, hengityspysähdys, takykardia ja EKG-muutokset. Mahdollisina sydänhaittoina voi esiintyä myös bradykardiaa, QT-ajan pidentymistä sekä kääntyvien kärkien takykardiaa. Useimmin raportoituja reaktioita ovat uneliaisuus, heikotus, huimaus, pahoinvointi ja oksentelu. Muita kuvattuja yliannostuksen oireita ovat ortostaattinen hypotensio, päänsärky, tinnitus, hengenahdistus ja suun kuivuminen. Oireet ilmenevät

24 tunnin tai yli vuorokauden sisällä yliannostuksesta. Tratsodonin yliannostus yhteiskäytössä muiden serotonergisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän.

Hoito

Tratsodonille ei ole spesifistä antidoottia ja yliannostuksen hoito on siten oireenmukaista. Akuutissa vaiheessa 1 tunnin sisällä yliannoksen ottamisesta aikuispotilaalle, joka on ottanut yli 1 g tai lapsipotilaalle, joka on ottanut yli 150 mg tratsodonia, voidaan antaa lääkehiiltä. Vaihtoehtoisesti aikuisilla, jotka ovat ottaneet 1 tunnin sisällä henkeä uhkaavan yliannoksen tratsodonia, voidaan harkita mahahuuhtelun suorittamista. Tehostettua diureesia voidaan käyttää nopeuttamaan lääkeaineen eliminaatiota. Hemodialyysi ei ilmeisesti lisää tratsodonin eliminaatiota.

Potilaan tilaa on seurattava vähintään 6 tuntia yliannoksesta (tai 12 tuntia, mikäli kyseessä on pitkävaikutteinen valmiste). Verenpaineen, pulssin, happisaturaation ja Glasgow'n kooma-asteikon monitorointi on suositeltavaa. Mahdollista hypotensiota, hypoksiaa sekä happo-emästasapainon ja metabolisen toiminnan häiriöitä hoidetaan tarvittaessa. Jos vaikea hypotensio pitkittyy, voidaan inotrooppien (esim. dopamiini tai dobutamiini) käyttöä harkita. Sydämen toiminnan valvonta on asianmukaista sydänoireista kärsiville potilaille. Yksittäiset lyhyet kouristukset eivät vaadi hoitoa. Toistuvia ja pitkittyneitä kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla (0,1–0,3 mg/kg suonensisäisesti) tai loratsepaamilla (aikuisilla 4 mg ja lapsilla 0,05 mg/kg suonensisäisesti). Vaikeissa kouristuskohdauksissa fenytoiinin käyttöä voidaan harkita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06AX05

Tratsodoni on triatsolopyridiinijohdos, joka poikkeaa rakenteeltaan muista masennuslääkkeistä ja kuuluu ns. "toisen polven masennuslääkkeisiin". Se estää serotoniinin takaisinottoa presynaptiseen hermosoluun. Lisäksi sillä on $\alpha 1$ -adrenoseptoreita salpaavia ja antihistamiinivaikutuksia. Tratsodonilla ei ole affiniteettia muskariinireseptoreihin eikä siten juurikaan antikolinergisia haittavaikutuksia. Tratsodonin antidepressiivisten vaikutusten mekanismeja ei täysin tunneta, mutta sen arvioidaan liittyvän serotoniinin takaisinoton estoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen annostelun jälkeen tratsodoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti GI-kanavasta. Ruokailu vaikuttaa imeytymiseen ja voi lisätä imeytyneen lääkeaineen määrää jopa 20 %:lla. Se voi myös alentaa huippupitoisuuksia plasmassa ja hidastaa huippupitoisuuden saavuttamista. Tyhjään vatsaan otettuna huippupitoisuudet saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua. Mikäli lääke nautitaan ruokailun yhteydessä, huippupitoisuudet saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua. Lääkeaineesta on 89—95 % sitoutuneena plasman proteiineihin.

Tratsodoni metaboloituu maksassa mm. hydroksylaatio ja N-oksidaatioreaktioiden kautta. Eläinkokeissa on m-klorofenyylipiperatsiinin havaittu olevan farmakologisesti aktiivinen metaboliitti. Suurin osa (>75 %) imeytyneestä tratsodonista erittyy munuaisten kautta 72 tunnin kuluessa pääasiallisesti karboksyylihappo- ja hydroksyyli metaboliitteina ja vain alle 1 % imeytyneestä lääkeaineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Tratsodonin jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 3—6 tuntia ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaika noin 7—13 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Viimeaikaisissa eläinkokeissa ei ole tullut merkittävää uutta tutkimustietoa tratsodonista. Oraalisesti annosteltuna tratsodonin LD₅₀ hiirellä on 610 mg/kg, rotalla 486 mg/kg, kanilla 560 mg/kg ja koiralla 500 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:
laktoosimonohydraatti
Neosyl (synteettinen amorfinen piidioksidi)
magnesiumstearaatti

Kapselikuori:
titaanidioksidi (E 171)
liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyeteenimuovitölkki.
Azona 50 mg: 30 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Azona 50 mg kapseli: 8305

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.03.1982 / 27.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azona 50 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 50 mg trazodonhydroklorid.

Hjälpämne med känt effekt: laktos (i form av monohydrat) 120,7 mg/kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård.

Vit, tudelad hårdgelatinkapsel med texten TRA 50 MPR. Kapselns innehåll: vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Depressionstillstånd
- Vid schizoaffektiv psykos kan Azona användas tillsammans med antipsykotika
- Sömlöshet, särskilt om det är förknippat med depressiva symptom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna:

Det rekommenderas att behandlingen inleds med dosen 150–200 mg/dygn. Dosen ökas i enlighet med behandlingssvaret. Vid lindrig depression är den genomsnittliga underhållsdosen 150 mg/dygn och vid medelsvåra och svåra depressioner 300 mg/dygn, vanligtvis uppdelat i tre administreringar. Dosen kan vid behov ökas ad 600 mg/dygn. Vid sömlöshet är doseringen vanligtvis 25–100 mg på kvällen. Ett allvarligt depressionstillstånd och relaterad sömlöshet förutsätter högre doser. Trazodonbehandling ska avslutas gradvis. Det rekommenderas att dosen minskas gradvis i perioder på 1–2 veckor.

Äldre patienter (över 65-åringar):

Försiktighet ska iakttas vid behandlingen av äldre patienter och patienter i dåligt skick, och deras behandling ska inledas med lägre doser. Det rekommenderas att behandlingen inleds med dosen 100 mg/dygn. Dygnsdosen kan uppdelas i två administreringar eller administreras som en engångsdos på kvällarna (se avsnitt 4.4). Dosen kan höjas i enlighet med patientens individuella svar. Vanligtvis bör engångsdoser på över 100 mg undvikas hos äldre patienter. Doser på över 300 mg/dygn behöver vanligtvis inte användas.

Pediatrik population:

Säkerheten och effekten har inte påvisats hos under 18-åringar. Därför ska preparatet inte användas vid behandlingen av barn och unga under 18 år (se avsnitt 4.4).

Leversvikt:

Trazodon genomgår en stark metabolism i levern (se avsnitt 5.2) och användningen har varit associerad med levertoxicitet (se avsnitt 4.4 och 4.8). Försiktighet ska iakttas vid användning av preparatet hos patienter med leversvikt (särskilt svår leversvikt) Regelbunden monitorering av leverfunktionen kan övervägas.

Njursvikt:

Dosjusteringar behövs vanligtvis inte, men försiktighet ska iakttas vid användning av preparatet hos patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Oralt.

Eventuella biverkningar kan lindras genom att ta Azona efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot trazodon eller mot något hjälpämne av preparatet
- Intoxikation orsakad av alkohol eller sömnmedel
- Akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Pediatrisk population:

Trazodon ska inte användas vid behandlingen av barn och unga under 18 år. I kliniska studier observerades självmordsbeteende (självmordsförsök och -tankar) och fientlighet (främst aggression, protestbeteende och ilska) oftare hos barn och unga som fick antidepressiva än hos barn och unga som fick placebo. Dessutom är data om långvarig säkerhet med avseende på tillväxt, mognad samt kognitiv utveckling och beteendeutveckling hos barn och unga bristfälliga.

Självmord/självmordstankar eller förvärrad depression:

Depression är förknippad med en ökad benägenhet för självmordstankar, självskadebeteende och självmord (självmordsrelaterade händelser). Denna benägenhet bibehålls tills det sker avsevärd förbättring i själva sjukdomen. Eftersom tillfrisknande kanske inte sker under de första veckorna av behandlingen, ska patienterna övervakas noga tills förbättring sker. Utifrån klinisk erfarenhet vet man att självmordsbenägenheten växer i början av förbättringsfasen av sjukdomen. På grund av självmordsrisken ska patienten endast ges en begränsad mängd trazodon, särskilt i början av behandlingen.

Patienter som tidigare har uppvisat självmordstankar eller -beteende, eller som har en avsevärd mängd självmordsrelaterade tankar före inledandet av behandlingen, är mer benägna för självmordstankar och -försök, och ska stå under särskild bevakning under behandlingen. En metaanalys av placebokontrollerade antidepressivstudier utförda på psykiatriska vuxenpatienter visade att benägenheten för självmordsbeteende hos patienter under 25 år ökade hos patienter som fick antidepressiva jämfört med patienter som fick placebo. Patienter i riskzonen ska övervakas noga, särskilt i början av behandlingen och vid dosjustering.

Patienter (och deras vårdare) ska fästa uppmärksamhet på en eventuell försämring av depressionen, en ökad mängd av självmordsbeteende eller tankar om självmord, eller avvikande beteende. Om dessa förekommer, ska patienten omedelbart söka läkarvård.

Såsom i samband med andra alfa-adrenolytiska läkemedel, har trazodonbehandling i sällsynta fall varit förknippad med priapism, dvs. smärtsamma och ihållande erektioner (1:6 000). Priapism kan behandlas genom injicering av alfa-adrenolytiskt preparat, såsom adrenalin eller metaraminol, i erektil vävnad. Det har dock rapporterats att en del av priapismfallen lett till kirurgisk behandling eller

bestående störningar i sexuella funktioner (erektionssvårigheter och impotens). Ifall ihållande erektioner uppträder under Azona-behandling, ska användningen av preparatet avslutas omedelbart. Om trazodonbehandling ordinerar till sexuellt aktiva, särskilt unga män, bör patienten informeras om eventuell utveckling av priapism och ges direktiv för fall av ihållande erektion eller erektion utan tydlig orsak.

Såsom i samband med andra antidepressiva, har det i mycket sällsynta fall rapporterats förlängd QT-tid i samband med trazodonbehandling. Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med betydande bradykardi, medfött eller ärftligt långt QT-syndrom, eller någon annan samtidig medicinering som förlänger QT-tiden (se även avsnitt 4.5).

Försiktighet vid trazodondosering och regelbunden övervakning av patienter med följande sjukdomar rekommenderas:

- Epilepsi – särskilt plötsliga dosökningar och dosminskningar ska undvikas
- Lever- eller njursvikt, särskilt svår
- Hjärtsjukdom, såsom *angina pectoris*, retledningsstörningar eller någon grad av AV-block, nylig hjärtinfarkt
- Hypertyreos
- Urineringsstörningar och prostatahyperplasi, även om problem sannolikt inte är att förvänta, eftersom den antikolinerga effekten av trazodon är lindrig
- Akut trångvinkelglaukom och förhöjt ögontryck, även om stora förändringar sannolikt inte är att förvänta, eftersom den antikolinerga effekten av trazodon är lindrig.

Om det uppträder gulsot eller andra tecken på leversvikt hos patienten ska Azona-behandlingen avbrytas omedelbart.

Antidepressiva läkemedel kan orsaka förvärrade psykotiska symptom (t.ex. förstärkta paranoidea tankar), schizofreni eller andra psykoser hos sjuka patienter. Under trazodonbehandling kan depressionen i bipolär sjukdom omvandlas till mani. I detta fall ska Azona-behandlingen avbrytas.

Vid samtidig användning av trazodon med andra serotonerga läkemedel (t.ex. tricykliska antidepressiva, SSRI/SNRI-preparat och MAO-hämmare) och neuroleptika har det beskrivits uppkomst av serotonin syndrom och malignt neuroleptikasyndrom. Vid samtidig användning med neuroleptika har även dödligt malignt neuroleptikasyndrom rapporterats, vilket är en känd biverkning av neuroleptika (se även avsnitt 4.5 och 4.8).

Agranulocytos kan uppträda som förkylningsliknande symptom, såsom halsont eller feber. Om dessa symptom uppträder, rekommenderas kontroll av hematocytvärdena.

Hypotension, inklusive ortostatisk hypotension och synkope, har rapporterats i samband med användning av trazodon (se även avsnitt 4.5). Vid samtidig användning med trazodon kan en dossänkning av blodtryckmedicineringen vara nödvändig.

Hos äldre patienter kan det oftare än vanligt förekomma ortostatisk hypotension, sömnhet och andra antikolinerga biverkningar orsakade av trazodon. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av annan medicinering (såsom psykotroper eller blodtryckssänkande medel) på grund av möjliga additiva effekter, eller om patienten har andra riskfaktorer (såsom annan samtidig sjukdom) som kan förvärra dessa biverkningar. Patienterna / deras vårdare ska informeras om dessa eventuella biverkningar och deras noggranna övervakning i början av läkemedelsbehandlingen samt både före och efter en dosökning.

För att undvika eventuella avslutningssymptom, såsom illamående, sjukdomskänsla och huvudvärk, rekommenderas det att trazodonbehandling (särskilt långvarig) avslutas genom gradvis dosminskning.

Det finns inga bevis på att trazodon skulle vara beroendeframkallande.

Potenta CYP3A4-hämmare kan betydligt höja plasmakoncentrationerna av trazodon (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vanliga:

Trazodon kan förstärka den tröttande effekten av andra CNS-depressiva medel (såsom antipsykotika, sömnmedel, sederande medel, anxiolytika och antihistaminer). En dosminskning kan övervägas.

Metabolismen av antidepressiva medel kan för snabbas vid samtidig användning med orala preventivmedel, fenytoin, karbamazepin och barbiturater. Cimetidin och vissa antipsykotika kan fördröja metabolismen av trazodon.

Hämmare av monoaminoxidas (MAO):

Eventuella interaktioner med MAO-hämmare har rapporterats slumpmässigt. Trazodon ska inte användas samtidigt med MAO-hämmare (såsom moklobemid och selegilin). Vid övergång från MAO-hämmare till trazodon ska man hålla en veckas paus och vid övergång från trazodon till MAO-hämmare ska man hålla en två veckors paus.

CYP3A4-hämmare:

Potenta CYP3A4-hämmare, såsom makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin), azolantimykotika (t.ex. ketokonazol och itrakonazol), HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir och indinavir) och nefazodon kan betydligt höja plasmakoncentrationerna av trazodon. I *in vivo*-studier som utförts på friska frivilliga observerades det att en BID-dos ritonavir på 200 mg mer än fördubblade trazodonhalten i plasma, vilket ledde till illamående, svimning och hypotension. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning och en dosminskning av trazodon ska övervägas. Samtidig användning av trazodon och potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas, om möjligt.

Karbamazepin:

Samtidig användning av karbamazepin och trazodon kan sänka plasmakoncentrationerna av trazodon och dess aktiva metabolit. Vid samtidig användning ledde en 400 mg dos karbamazepin till en 76-procentig sänkning av trazodonhalten och en 60-procentig sänkning av halten av den aktiva metaboliten av trazodon. Det har också rapporterats att samtidig användning höjer plasmakoncentrationerna av karbamazepin. Vid samtidig användning av karbamazepin och trazodon ska patienten monitoreras noga för eventuella biverkningar och för att identifiera behovet för dosändringar.

Serotonerga läkemedel:

Samtidig användning av trazodon med serotonergt verkande läkemedel, såsom triptaner (t.ex. sumatriptan) och vissa opioider (t.ex. tramadol och buprenorfin) kan öka risken för serotonin syndrom.

Serotoninsyndrom har rapporterats uppträda vid samtidig användning av trazodon och andra psykotropiska läkemedel.

Tricykliska antidepressiva:

Samtidig användning av tricykliska antidepressiva och trazodon rekommenderas inte på grund av riskerna för serotonin syndrom och kardiovaskulära biverkningar.

Fluoxetin:

Vid samtidig användning av fluoxetin (CYP1A2/2D6-hämmare) och trazodon har det i sällsynta fall rapporterats förhöjda trazodonhalter och biverkningar. Mekanismen bakom eventuella farmakokinetiska interaktioner är inte helt känd. En eventuell farmakodynamisk interaktion (serotonin syndrom) kan inte uteslutas.

Alkohol:

Trazodon kan förstärka den tröttande effekten av alkohol. Användning av alkohol under trazodonbehandling bör undvikas.

Blodtryckssänkande medel:

Eftersom trazodon kan orsaka hypotension, kan det också förstärka effekterna av blodtryckssänkande medel. Därför måste man eventuellt sänka dosen av det blodtryckssänkande medlet i samband med Azona-behandling.

Fentiaziner:

Stark ortostatisk hypotension har iakttagits vid samtidig användning av trazodon och fentiaziner (t.ex. klorpromazin, flufenazin, levomepromazin och perfenazin).

Muskelrelaxanter/anestetika:

Trazodon kan förstärka effekten av muskelrelaxanter och anestetika. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning.

Levodopa:

Vissa antidepressiva läkemedel kan påskynda metabolismen av levodopa, och denna möjlighet kan inte helt uteslutas vid användning av trazodon. Det har observerats att trazodon minskar på darnning hos människa, både som monoterapi och vid samtidig användning med levodopa.

Övriga:

Trazodon kan försvaga effekten av warfarin. Noggrann övervakning av INR-värden är nödvändigt vid samtidig användning, speciellt vid inledandet eller avslutandet av trazodonmedicinering.

Samtidig användning av trazodon med NSAID-läkemedel eller ASA kan öka risken för gastrointestinal blödning.

Förlängd QT-tid och kammararytmier (inklusive *torsades de pointes*) har rapporterats vid samtidig användning av trazodon och amiodaron. Försiktighet ska iakttas vid användning av trazodon tillsammans med andra läkemedel som förlänger QT-tiden.

Det är osannolikt att trazodon skulle hämma den blodtryckssänkande effekten av guanetidinliknande preparat, eftersom trazodon är en mycket svag noradrenalinåterupptagshämmare och det (50 mg x 3/dygn) inte har observerats ha någon effekt på blodtryckssvaret som orsakas av tyramin. Studier utförda på laboratoriedjur visar dock att trazodon kan minska den hypotensiva effekten av klonidin. Vad gäller andra typer av blodtryckssänkande medel, ska en eventuell potentierande effekt tas i beaktande, trots att kliniska interaktioner inte har rapporterats.

Trazodon kan höja plasmakoncentrationerna av digoxin och fenytoin.

Biverkningarna av trazodon kan bli flera vid samtidig användning med äkta johannesört (*hypericum perforatum*).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I två studier som utförts på råttor har det observerats att trazodon orsakar biverkningar hos foster. Doserna som användes på råttorna var proportionerliga med doser som används hos människa, och var 30–50 gånger högre än de rekommenderade maximala doserna. I en av tre studier som utfördes på kaniner observerades en ökad risk för medfödda utvecklingsstörningar. Doserna var proportionerliga med doser som används hos människa och var 15–50 gånger högre än de rekommenderade maximala doserna.

Graviditet:

Begränsade data (< 200) om användning av trazodon hos gravida kvinnor visar inte att trazodon skulle ha negativa effekter på graviditeten eller fostret / den nyfödda. Andra relevanta epidemiologiska

forskningsdata är inte tillgängliga. I djurförsök har varken direkta eller indirekta biverkningar med avseende på graviditeten, fosterutvecklingen, förlossningen eller utvecklingen efter födsel observerats vid användning av terapeutiska doser (se avsnitt 5.3).

Försiktighet ska iakttas vid ordinerings av läkemedlet till gravida kvinnor. Om trazodon används fram till barnets födsel eller till strax före födseln, rekommenderas övervakning av den nyfödda för eventuella symptom relaterade till avslutad användning av läkemedlet.

Amning:

Begränsade data visar att trazodon utsöndras i små mängder i bröstmjölk, men halterna av den aktiva metaboliten i bröstmjölk är okända. I frånvaro av tillräcklig information ska man noga utvärdera nyttan av amningen för barnet och nyttan av trazodon för modern då man beslutar huruvida amningen ska fortsättas/avbrytas eller om trazodonbehandlingen ska fortsättas/avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trazodon har en lindrig eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienten bör uppmanas till försiktighet vid körning av motorfordon eller användning av farliga maskiner tills de individuella effekterna av läkemedlet (t.ex. trötthet, yrsel, förvirring och dimsyn) är kända.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkningen som är förknippad med användning av trazodon är trötthet, vars prevalens är ca 20–50 %. Den tröttande effekten är som starkast i början av behandlingen och minskar vanligtvis vid fortsatt behandling. Muntorrhet har uppträtt hos ca 15–30 % av patienter som använder trazodon.

Själv mordstankar och -beteende har rapporterats under trazodonbehandling och strax efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Trazodon kan orsaka antikolinerga och kardiovaskulära biverkningar. Prevalensen och styrkan av biverkningarna påverkas av trazodondosen och behandlingens längd. Prevalensen av biverkningarna ökar i någon mån när dygnsdosen överskrider 300 mg.

Biverkningarnas frekvensklasser definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			förändringar i blodbilden, såsom agranulocytos, trombocytopeni, eosinofili, leukopeni och anemi	
Immunsystemet				allergiska reaktioner
Endokrina systemet				abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH)
Metabolism och nutrition	viktökning eller viktminskning			hyponatremi ¹ , ökad aptit, anorexi

Psykiska störningar		försvagad koncentrationsförmåga, minnesstörningar, förändringar i libido, rastlöshet, förvirringstillstånd, sömnlöshet		själv mordstankar och beteende (se även avsnitt 4.4), desorientering, mani, ångest, nervositet, agitation (kan i sällsynta fall utvecklas till delirium), vanföreställningar, aggression, hallucinationer, mardrömmar, minskad libido, abstinenssymptom
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk	koordinationsstörningar, darrning, svaghet, försvagad uppmärksamhet	serotoninsyndrom (särskilt vid samtidig användning av andra serotonergt verkande läkemedel)	kramper, malignt neuroleptikasyndrom, sömnlöshet, rastlöshet, minnesstörningar, myoklonus, expressiv afasi, parestesi, dystoni, förändringar i smaksinne
Ögon			dimsyn	
Hjärtat			arytmier (inklusive <i>torsades de pointes</i> , palpitation, ventrikulärt extrasystole, kammartakykardi), bradykardi, takykardi ²	
Blodkärll		mild hypotension (ortostatisk hypotension och synkope)		hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		täppt näsa		dyspné
Magtarmkanalen	muntorrhet, halsbränna, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning			dyspepsi, magont, gastroenterit, ökad salivering, paralytiskt <i>ileus</i>
Lever och gallvägar			funktionsstörningar i levern (inklusive gulsot och leverskador) ³	intrahepatisk kolestas
Hud och subkutan vävnad		hudutslag		klåda, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv				smärta i extremiteter, ryggsmärta, muskelvärk, ledvärk
Njurar och urinvägar				urineringsstörningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			priapism (se även avsnitt 4.4)	

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	trötthet	svullnad		svaghet, förkylningsliknande symptom, bröstsmärta, feber
Undersökningar			EKG-förändringar, förlängd QT-tid	förhöjda levervärden

¹ Vätske- och elektrolytbalansen ska övervakas hos patienter som uppvisar symptom.

² Djurförsök har visat att trazodon har färre kardiotoxiska effekter än tricykliska antidepressiva läkemedel. Utifrån klinisk erfarenhet kan man anta att trazodon orsakar färre arytmier hos människa jämfört med tricykliska antidepressiva. Kliniska prov utförda på patienter med hjärtsjukdomar tyder på att trazodon kan orsaka arytmier hos vissa personer i denna patientgrupp.

³ Biverkningar (ibland allvarliga) som riktar sig mot leverfunktionen har rapporterats i sällsynta fall. Om patienten uppvisar gulsot eller andra tecken på funktionsstörningar i levern ska Azona-behandlingen avbrytas omedelbart.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Enligt beskrivningar har monoterapi med trazodon i mycket sällsynta fall orsakat dödliga förgiftningar. En 7,5 mg dos trazodon har beskrivits orsaka sömnhet och svaghetskänsla, medan en dos på 9,2 mg inte orsakade nämnvärda symptom. De allvarligaste reaktionerna som beskrivits vid trazodonöverdos är koma, kramper, hypotension, priapism, andningsstillestånd, takykardi och förändringar i EKG. Eventuella hjärtproblem som kan uppstå är även bradykardi, förlängd QT-tid och *torsades de pointes*. De vanligaste rapporterade reaktionerna är sömnhet, svaghetskänsla, yrsel, illamående och kräkningar. Andra symptom på överdosering som beskrivits är ortostatisk hypotension, huvudvärk, tinnitus, andnöd och muntorrhet. Symptomen uppträder på 24 timmar eller mer än ett dygn efter överdoseringen. En överdosering av trazodon vid samtidig användning av andra serotonergt verkande läkemedel kan orsaka serotonin syndrom.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för trazodon och behandlingen av en överdosering är därmed symptomatisk. Vid det akuta skedet, inom en timme efter överdosering, kan en vuxen patient som intagit över 1 g eller en barnpatient som intagit över 150 mg trazodon ges medicinskt kol. Alternativt kan man överväga magsköljning av vuxna som intagit en livshotande överdos trazodon mindre än en timme tidigare. En förstärkt diures kan användas för att påskynda elimineringen av läkemedlet. Hemodialys ökar skenbart inte elimineringen av trazodon.

Patientens tillstånd ska övervakas i minst 6 timmar efter överdosen (eller 12 timmar om det är fråga om ett långverkande preparat). Monitorering av blodtryck, puls, syremättnad och Glasgows komaskala rekommenderas. Eventuell hypotension, hypoxi samt störningar i syra-basjämvikten och den metabola

funktionen ska behandlas vid behov. Vid ihållande, svår hypotension kan användning av inotroper (t.ex. dopamin eller dobutamin) övervägas. Övervakning av hjärtfunktionen är ändamålsenligt för patienter med hjärtsymptom. Enstaka korta kramper kräver ingen behandling. Upprepade och ihållande kramper kan behandlas med diazepam (0,1–0,3 mg/kg intravenöst) eller lorazepam (4 mg hos vuxna och 0,05 mg/kg hos barn, intravenöst). Vid svåra krampanfall kan användning av fenytoin övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX05

Trazodon är ett triazolopyridinderivat som avviker från andra antidepressiva medel till sin struktur och tillhör ”den andra generationens antidepressiva läkemedel”. Det hämmar återupptaget av serotonin i den presynaptiska nervcellen. Dessutom har det hämmande effekter på α 1-adrenoreceptorer och antihistamineffekter. Trazodon har ingen affinitet för muskarinreceptorer och därigenom knappt några antikolinerga biverkningar. Mekanismen bakom de antidepressiva effekterna av trazodon är inte helt känd, men den anses vara förknippad med hämningen av serotoninåterupptaget.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Trazodon absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen efter oral administrering. Födointag påverkar absorptionen och kan öka mängden absorberat läkemedel med upp till 20 %. Födointag kan också sänka de maximala plasmakoncentrationerna och förlänga tiden det tar att uppnå den maximala koncentrationen. Vid administrering på tom mage uppnås de maximala koncentrationerna på ca en timme. Om läkemedlet intas i samband med måltid uppnås de maximala koncentrationerna på ca två timmar. Av läkemedlet är 89–95 % bundet till plasmans proteiner.

Trazodon metaboliseras i levern, bl.a. genom hydroxylering och N-oxidationsreaktioner. I djurförsök har m-klorofenylpiperazin observerats vara en farmakologiskt aktiv metabolit. Största delen (> 75 %) av absorberat trazodon utsöndras via njurarna inom 72 timmar, främst som karboxylsyra- och hydroxylmetaboliter, och endast mindre än 1 % av det absorberade läkemedlet utsöndras oförändrat i urinen. Halveringstiden för distributionsskedet av trazodon är ca 3–6 timmar och halveringstiden för elimineringskedet är ca 7–13 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga signifikanta nya forskningsdata om trazodon har erhållits från de senaste djurförsöken. LD₅₀ av oralt administrerat trazodon hos möss var 610 mg/kg, hos råttor 486 mg/kg, hos kaniner 560 mg/kg och hos hundar 500 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:
laktosmonohydrat
Neosyl (syntetisk amorfisk kiseldioxid)
magnesiumstearat

Kapselhölje:
titandioxid (E171)
gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetenplastburk.

Azona 50 mg: 30 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Azona 50 mg kapsel: 8305

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.3.1982

Datum för den senaste förnyelsen: 27.6.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.11.2020