

Склад

діюча речовина: тразодону гідрохлорид;

1 таблетка містить: тразодону гідрохлориду 50 мг, 100 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; полівідон К30; кальцію гідрофосфат; целюлоза мікрокристалічна 102; натрію крохмальгліколят (тип А); магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 50 мг: округла стандартно випукла таблетка майже білого кольору, діаметр: 8,9 – 9,2 мм, товщина: 4,2 – 4,6 мм;

таблетки 100 мг: продовгувата таблетка майже білого кольору з 3 рисками для поділу, довжина: 18,4 – 18,7 мм, ширина: 6,6 – 6,8 мм, товщина: 4,4 – 4,7 мм.

Фармакотерапевтична група

Психоаналептики. Антидепресанти. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X05.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Тразодон – потужний антидепресант. Він також зменшує відчуття тривоги. Тразодон – тріазолпіридинова похідна, хімічно не пов'язана з відомими трициклічними, тетрациклічними та іншими антидепресивними засобами. Він має незначний вплив на механізм зворотного захоплення норадреналіну. Хоча механізм дії тразодону точно не відомий, його антидепресивна дія може стосуватися норадренергічного потенціювання через інші механізми, ніж блокада захоплення. Центральний антисеротоніновий ефект може пояснювати властивості тразодону зменшувати тривожність.

Фармакокінетика. Тразодон швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту та широко метаболізується. Шляхи метаболізму тразодону включають n-окиснення та гідроксилування. Метаболічний m-хлорфенілпіперазин є активним. Тразодон виводиться із сечею майже повністю у вигляді його метаболітів, у вільній або кон'югованій формі. Елімінація тразодону двофазна, з термінальним періодом напіввиведення від 5 до 13 годин. Тразодон проникає у грудне молоко.

Було виявлено приблизно дворазове збільшення періоду напіврозпаду термінальної фази і значно вищих плазмових концентрацій тразодону у 10 пацієнтів віком від 65 до 74 років порівняно з 12 пацієнтами віком від 23 до 30 років після дози тразодону 100 мг. Було припущено, що відбувається вікове зниження метаболізму печінки тразодоном. У процесі досліджень *in vitro* на мікосомах печінки людини було показано, що тразодон метаболізується цитохромом P4503A4 (CYP3A4).

Показання

Полегшення симптомів всіх видів депресії, включаючи депресію, що супроводжується тривогою.

Протипоказання

Відома гіперчутливість до препарату або до його компонентів. Алкогольна інтоксикація та інтоксикація снодійними засобами. Гострий інфаркт міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Загальні

Седативні ефекти антипсихотиків, снодійних засобів, анксиолітиків та антигістамінних препаратів можуть посилюватися. Рекомендується зменшення дози цих засобів.

Пероральні контрацептиви, фенітоїн, карбамазепін та барбітурати внаслідок їхньої дії на печінку прискорюють метаболізм антидепресантів. Циметидин та деякі інші антипсихотики уповільнюють метаболізм антидепресантів.

Інгібітори CYP3A4

Дані досліджень із вивчення метаболізму лікарського засобу *in vitro* вказують на потенційну можливість виникнення лікарських взаємодій при застосуванні тразодону одночасно з інгібіторами цитохрому CYP3A4, такими як еритроміцин, кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, індинавір та нефазодон. Застосування інгібіторів CYP3A4, імовірно, може призводити до значного збільшення концентрації тразодону у плазмі крові. Застосування ритонавіру на початку лікування або при поновленні у пацієнтів, які отримують тразодон, збільшить можливість надмірного седативного, серцево-судинного та шлунково-кишкового ефекту. У процесі досліджень *in vivo* з участю здорових добровольців було підтверджено, що після застосування ритонавіру у дозі 200 мг 2 рази на добу рівні тразодону у плазмі крові підвищувалися більш ніж у 2 рази, внаслідок чого

виникали нудота, синкопе та артеріальна гіпотензія. У зв'язку з цим при застосуванні тразодону одночасно з потужним інгібітором CYP3A4 доцільним буде зменшення дози тразодону.

Проте у разі можливості слід взагалі уникати одночасного застосування тразодону та потужних інгібіторів CYP3A4.

Карбамазепін

При одночасному застосуванні тразодону з карбамазепіном плазмові концентрації тразодону зменшуються. При одночасному застосуванні з карбамазепіном у дозі 400 мг на добу плазмові концентрації тразодону та його активного метаболіту m-хлорфенілпіперазину зменшувалися на 76 % та 60 % відповідно. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнта, щоб з'ясувати необхідність збільшення дози тразодону. Тразодон добре переноситься депресивними пацієнтами із шизофренією, які отримували стандартну терапію фенотіaziном, а також депресивними пацієнтами із хворобою Паркінсона, які отримували лікування леводопою.

Трициклічні антидепресанти

Існує ризик взаємодії ліків, тому одночасного застосування з тразодоном слід уникати. У разі одночасного застосування слід очікувати розвитку серотонінового синдрому та побічних ефектів на серцево-судинну систему.

Флуоксетин

На тлі одночасного застосування тразодону з флуоксетином (інгібітором CYP1A2/2D6) повідомляли про рідкісні випадки збільшення рівнів тразодону у плазмі крові та виникнення небажаних ефектів. Механізм, що лежить в основі цієї фармакокінетичної взаємодії, наразі повністю не з'ясований. Не може бути виключена фармакодинамічна взаємодія (серотоніновий синдром).

Інгібітори моноаміноксидази (MAO)

Повідомляли про окремі випадки можливих взаємодій між тразодоном та інгібіторами MAO. Хоча деякі лікарі практикують одночасне застосування цих засобів, однак застосовувати тразодон одночасно з інгібіторами MAO або протягом 2 тижнів після їхньої відміни не рекомендується. Також не рекомендується розпочинати терапію інгібіторами MAO протягом 1 тижня після відміни тразодону.

Фенотіазини

При одночасному застосуванні з фенотіазинами, наприклад такими як хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, перфеназин, спостерігалися випадки виникнення тяжкої ортостатичної артеріальної гіпотензії.

Анестетики/міорелаксанти

Тразодону гідрохлорид може посилювати ефекти міорелаксантів та летких анестетиків. Такі комбінації слід застосовувати з обережністю.

Алкоголь

Седативні ефекти алкоголю під впливом тразодону стають більш вираженими. У період терапії тразодоном пацієнт має уникати вживання алкоголю.

Леводопа

Антидепресанти можуть прискорювати метаболізм леводопи.

Інші засоби

При застосуванні тразодону одночасно з лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT може збільшуватися ризик виникнення шлуночкових аритмій, у тому числі поліморфної шлуночкової тахікардії (*torsade de pointes*). Застосовувати ці засоби одночасно з тразодоном слід з обережністю.

Тразодон є лише дуже слабким інгібітором зворотного захоплення норадреналіну і не впливає на відповідь артеріального тиску на терапію тираміном, тому не слід очікувати впливу тразодону на гіпотензивну дію гуанетидиноподібних сполук. Однак у процесі досліджень на лабораторних тваринах було показано, що тразодон може інгібувати більшість швидких ефектів клонідину.

Хоча про лікарську взаємодію при застосуванні антигіпертензивних лікарських засобів інших типів одночасно з тразодоном не повідомлялося, слід брати до уваги можливість потенціювання ефектів.

Частота виникнення небажаних ефектів може збільшуватися при застосуванні тразодону одночасно з препаратами із вмістом звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*).

Зафіксовано випадки зміни значень протромбінового часу у пацієнтів, у яких одночасно застосовували тразодон та варфарин.

Рівні дигоксину або фенітоїну у сироватці крові можуть збільшуватися при одночасному застосуванні цих засобів з тразодоном. У пацієнтів, яким застосовується така терапія, слід контролювати сироваткові рівні вищезгаданих

засобів.

Особливості застосування

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення. Депресія пов'язана з підвищенням ризику виникнення суїцидальних думок, заподіяння пацієнтом шкоди собі та суїциду (прояви суїцидальної поведінки). Цей ризик зберігається до настання значущої ремісії. Можлива відсутність покращання стану впродовж перших кількох тижнів терапії або довше. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, доки таке покращання не настане. Загальний клінічний досвід вказує на можливе підвищення ризику суїциду на ранніх етапах одужання.

Інші психіатричні стани, з приводу яких призначають Тразодон МС, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком подій, пов'язаних із самогубством. Крім того, ці стани можуть бути одночасно з великим депресивним розладом. Тих самих застережень, що спостерігаються при лікуванні пацієнтів із великим депресивним розладом, слід дотримуватися при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами.

Відомо, що пацієнти з проявами суїцидальної поведінки в анамнезі або пацієнти, у яких до початку терапії спостерігався значний ступінь суїцидальної спрямованості мислення, мають вищий ризик розвитку суїцидальних думок або спроб самогубства, тому під час лікування за ними необхідний ретельний нагляд. У процесі метааналізу плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів при психічних розладах було показано, що серед пацієнтів віком до 25 років вищий ризик суїцидальної поведінки мали особи у групі антидепресантів, ніж у групі плацебо.

Терапія цим препаратом має супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, зокрема за особами з групи високого ризику, особливо на початку лікування та після зміни дози препарату. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що вони мають відстежувати будь-які клінічні ознаки погіршення стану, суїцидальної поведінки або думок та незвичні зміни поведінки, а у випадку їхнього виявлення одразу звернутися за консультацією до лікаря.

Щоб мінімізувати потенційний ризик суїцидальних спроб, особливо на початку терапії, лікар має призначати пацієнтові лише обмежені кількості тразодону під час кожного візиту. Рекомендується обережно підбирати схему дозування та здійснювати регулярний контроль пацієнтів з такими станами:

- епілепсія, зокрема таким пацієнтам не слід різко збільшувати або зменшувати дозу;

- порушення функції печінки або нирок, особливо тяжкі;
- захворювання серця, такі як стенокардія, порушення серцевої провідності або атріовентрикулярна блокада різних ступенів; нещодавно перенесений інфаркт міокарда;
- гіпертиреоз;
- порушення сечовиведення, наприклад при гіпертрофії передміхурової залози, хоча подібні проблеми не є очікуваними, оскільки антихолінергічний ефект тразодону незначний;
- гостра закритокутова глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск, хоча суттєві зміни стану не є очікуваними, оскільки антихолінергічний ефект тразодону незначний.

При застосуванні антидепресантів у пацієнтів із шизофренією або іншими психотичними розладами психотична симптоматика може посилюватися. Параноїдальні думки можуть ставати більш вираженими. На тлі терапії тразодоном депресивна фаза при маніакально-депресивному психозі може змінюватися на маніакальну фазу. У такому випадку застосування тразодону слід припинити.

Серотоніновий синдром. На тлі одночасного застосування з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інші антидепресанти (наприклад, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та інгібітори МАО) і нейролептики, повідомлялося про лікарські взаємодії з розвитком серотонінового синдрому/злоякісного нейролептичного синдрому. Повідомлялося про випадки виникнення злоякісного нейролептичного синдрому з летальним наслідком при одночасному застосуванні препарату з нейролептиками, для яких цей синдром є відомою можливою небажаною реакцією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Одночасне застосування тразодону та бупренорфіну може призвести до серотонінового синдрому (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними засобами клінічно виправдане, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та збільшення дози. Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну нестабільність, нервово-м'язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми. Якщо є підозра на серотоніновий синдром, слід розглянути можливість зниження дози або припинення терапії залежно від тяжкості симптомів.

Агранулоцитоз. Оскільки агранулоцитоз може клінічно проявлятися у вигляді грипоподібного стану, болю у горлі та підвищення температури тіла, у випадку появи цих симптомів слід перевірити показники лабораторного аналізу крові.

Повідомлялося про виникнення артеріальної гіпотензії, у тому числі ортостатичної артеріальної гіпотензії та сонливості, у пацієнтів на тлі терапії тразодоном. При одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів та тразодону може бути потрібне зменшення дози антигіпертензивного препарату.

При закінченні курсу терапії тразодоном, особливо якщо цей курс був тривалим, рекомендується поступово зменшувати дозу до повної відміни препарату, щоб мінімізувати вірогідність виникнення симптомів відміни препарату, які включають нудоту, головний біль та загальне нездужання. Наразі ніщо не вказує на те, що тразодону гідрохлорид викликає звикання.

Подовження інтервалу QT. На тлі застосування тразодону повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT – ефекту, характерного і для інших антидепресантів. Необхідно з обережністю застосовувати тразодон одночасно з лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT. З обережністю слід застосовувати тразодон пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями, у тому числі з тими, що супроводжуються подовженням інтервалу QT. На тлі застосування потужних інгібіторів цитохрому CYP3A4 рівні тразодону у сироватці крові можуть збільшуватися (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пріапізм. Як і інші лікарські засоби з альфа-адреноблокуючою активністю, тразодон у дуже рідкісних випадках спричиняє пріапізм. У випадку його виникнення слід застосувати внутрішньокавернозну ін'єкцію альфа-адренергічного засобу, такого як адреналін або метарамінол. Проте повідомлялося про такі випадки індукованого тразодоном пріапізму, коли було необхідне хірургічне втручання або коли у результаті виникала перманентна статева дисфункція. У пацієнтів із підозрою на цю небажану реакцію тразодон слід негайно відмінити.

Частота виникнення небажаних ефектів може збільшуватися при застосуванні тразодону одночасно з препаратами із вмістом звіробію звичайного (*Hypericum perforatum*).

Тразодон MC містить лактозу. Не слід застосовувати цей препарат пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, синдром мальабсорбції глюкози-галактози або Lapp-лактазної недостатності.

Педіатрична популяція. Не слід застосовувати тразодон для лікування депресії дітям та підліткам до 18 років. Дослідження з іншими класами антидепресантів показали ризик самопошкодження, суїциду та ворожості, спричинених речовинами. Цей ризик не можна виключити при застосуванні тразодону. Крім того, наразі відсутні дані про довгострокову безпеку препарату у дітей та підлітків з огляду на його вплив на ріст, статеве дозрівання та когнітивний і поведінковий розвиток.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку часто бувають більш сприйнятливими до ортостатичної артеріальної гіпотензії, сонливості, та до інших антихолінергічних ефектів тразодону. Потрібно звертати увагу на можливі адитивні ефекти при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, такими як інші психотропні чи антигіпертензивні засоби, або на наявність факторів ризику, таких як супутнє захворювання, яке може посилювати такі реакції. Рекомендується надати інформацію пацієнту/особі, яка здійснює нагляд, щодо можливості таких реакцій та більш уважного спостереження за появою таких ефектів після початку терапії, перед та після підвищення дозування.

Порушення функції печінки. При застосуванні тразодону повідомлялося про тяжкі порушення функції печінки з потенційним летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайно повідомляти лікарю про такі ознаки, як астенія, анорексія, нудота, блювання, біль у животі або жовтяниця. Необхідно негайно провести обстеження, включаючи клінічне обстеження та біологічну оцінку функції печінки, і розглянути можливість припинення терапії тразодоном. Якщо у пацієнта виникає жовтяниця, терапію тразодоном необхідно припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Тразодон слід призначати у період вагітності або годування груддю, лише якщо лікар вважає це необхідним.

Вагітність. Дані, отримані при вивченні обмеженої кількості (<200) вагітних жінок, які зазнали впливу тразодону, вказують на відсутність небажаних ефектів на перебіг вагітності або на здоров'я плода/новонародженої дитини. Наразі інших належних епідеміологічних даних немає. Дані досліджень на тваринах не вказують на наявність будь-якого прямого або непрямого шкідливого впливу цієї речовини, застосованої у терапевтичних дозах, на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток потомства.

Вагітним жінкам цей препарат слід застосовувати з обережністю. Якщо тразодон застосовується вагітною, після пологів слід контролювати стан немовляти для виявлення можливого синдрому відміни препарату.

Годування груддю. Обмежені дані вказують, що тразодон проникає у грудне молоко у невеликій кількості, проте вміст активного метаболіту невідомий. У зв'язку з недостатністю даних рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення терапії тразодоном слід приймати, беручи до уваги користь грудного годування для дитини та користь терапії тразодоном для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тразодон незначною або помірною мірою впливає на здатність керувати транспортними засобами та механізмами. Пацієнтів слід попереджати, що перед тим як керувати транспортними засобами та працювати з механізмами, необхідно переконатися у відсутності сонливості, седативного ефекту, запаморочення, станів сплутаності свідомості або нечіткості зору на тлі прийому тразодону.

Спосіб застосування та дози

Препарат застосовують перорально, запиваючи водою. Таблетку дозуванням 100 мг з трьома паралельними рисками для поділу можна розділити на чотири рівні частини.

Зменшення побічних ефектів (підвищення резорбції та зниження пікової концентрації в плазмі) можна досягти, якщо приймати тразодону гідрохлорид після їжі.

Дорослі: Залежно від тяжкості, лікування слід розпочинати з одноразової вечірньої дози від 75 до 150 мг на добу, потім можна підвищувати до 200 мг чи 300 мг на добу, відповідно, наприкінці першого тижня. Для пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні, дозу можна підвищити до 600 мг на добу, яку слід розділяти на кілька прийомів.

Пацієнти літнього віку: дуже літнім або ослабленим пацієнтам початкову рекомендовану дозу зменшують до 100 мг на добу, приймають розділену на кілька прийомів або як одноразову дозу ввечері перед сном (див. розділ «Особливості застосування»). Дозу можна поступово підвищувати під контролем залежно від клінічного ефекту та переносимості. Взагалі, у цих пацієнтів слід уникати застосування одноразових доз понад 100 мг. Рідко виникає потреба у прийнятті дози понад 300 мг на добу.

Діти: недостатньо даних щодо безпеки застосування, щоб рекомендувати застосування тразодону дітям віком до 18 років.

Печінкові порушення: тразодон активно метаболізується в печінці (див. розділ «Фармакологічні властивості») та був пов'язаний із гепатотоксичністю (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). Тому препарат необхідно призначати з обережністю пацієнтам із печінковими порушеннями, особливо у випадках серйозних порушень. Може бути рекомендований періодичний контроль функції печінки.

Ниркові порушення: зазвичай немає необхідності в коригуванні дози, але необхідно призначати з обережністю пацієнтам із серйозними порушеннями функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»).

Діти. Не застосовувати дітям.

Передозування

Симптоми. Найчастіше при передозуванні спостерігається сонливість, запаморочення, нудота та блювання. У складних випадках виникали кома, тахікардія, артеріальна гіпотензія, гіпонатріємія, судоми та дихальна недостатність. Симптоматика з боку серця може включати брадикардію, подовження інтервалу QT та поліморфну шлуночкову тахікардію (*torsade de pointes*). Симптоми можуть з'явитися протягом 24 годин після передозування або пізніше. Одночасне передозування тразодоном та іншими антидепресантами може викликати серотоніновий синдром.

Лікування передозування. Специфічного антидоту не існує. Дорослим, які прийняли більше 1 г тразодону, або дітям, які прийняли більше 150 мг тразодону, слід дати активоване вугілля протягом 1 години після виявлення передозування. В інших випадках у дорослих може бути доцільним виконання промивання шлунка протягом 1 години після прийому доз, потенційно небезпечних для життя. Необхідний нагляд за станом пацієнта протягом щонайменше 6 годин після прийому препарату (або 12 годин у разі прийому препарату з уповільненим вивільненням). Слід контролювати дані артеріального тиску, пульсу та дані Шкали коми Глазго (ШКГ). У випадку зниження кількості балів за шкалою ШКГ слід контролювати насиченість крові киснем. У симптомних пацієнтів необхідне моніторування серцевої діяльності.

При появі окремих короткочасних судом лікування не потрібне. При частих або тривалих судамах призначати внутрішньовенно діазепам (0,1-0,3 мг/кг маси тіла) або лоразепам (4 мг дорослим та 0,05 мг/кг дітям). Якщо ці заходи не забезпечують контроль судом, може бути доцільним застосування внутрішньовенної інфузії фенітоїну. У разі необхідності пацієнтові дати кисень та

коригувати кислотно-лужний баланс і метаболічні розлади.

У випадку артеріальної гіпотензії та надмірного седативного ефекту застосовувати симптоматичну та підтримуючу терапію. Якщо тяжка артеріальна гіпотензія персистує, слід зважити доцільність застосування інотропних засобів, наприклад допаміну або добутаміну.

Побічні реакції.

Повідомлялося про випадки суїцидальної спрямованості мислення та суїцидальної поведінки у період терапії тразодоном або невдовзі після її припинення.

Також у пацієнтів, які отримували терапію тразодоном, були зареєстровані наведені нижче симптоми, деякі з них часто зустрічаються у випадках нелікованої депресії.

Система-Орган-Клас MedDRA	Частота невідома (не може бути оцінена з доступних даних)
З боку крові та лімфатичної системи	Дискразії крові (у тому числі агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія та анемія)
З боку імунної системи	Алергічні реакції
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону
Метаболічні та аліментарні розлади	Гіпонатріємія ¹ , зменшення маси тіла, анорексія, збільшення апетиту
З боку психіки	Суїцидальна спрямованість мислення або суїцидальна поведінка ² , стан сплутаності свідомості, безсоння, дезорієнтованість, манія, тривожність, нервозність, збудження (яке дуже рідко переростає у делірій), делірій, агресивна реакція, галюцинації, нічні жахи, зменшення лібідо, суїцидальні відміни препарату
З боку нервової системи	Серотоніновий синдром, судоми, злоякісний нейролептичний синдром, запаморочення, вертиго, головний біль, сонливість, неспокій, зниження концентрації уваги, тремор, нечіткість зору, порушення пам'яті, міоклонус, експресивна афективна парестезія, дистонія, порушення смакових відчуттів
З боку серця	Серцеві аритмії ⁴ (у тому числі поліморфна шлуночкова тахікардія (<i>torsade de pointes</i>), посилене серцебиття, шлуночкові екстрасистоли, парні шлуночкові екстрасистоли, шлуночкова тахікардія), брадикардія, тахікардія, відхилення від норми з боку даних ЕКГ (подовження інтервалу Q-T)

З боку судин	Ортостатична артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпосинкопе
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Закладеність носа, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, сухість у роті, запор, діарея, диспепсія у шлунку, гастроентерит, посилене слиновиділення, паралітична непрохідність кишечника
Гепатобіліарні розлади	Тяжкі порушення функції печінки, такі як гепатит/фульмінантний гепатит, печінкова недостатність потенційним летальним наслідком. Порушення функції печінки (у тому числі жовтяниця та гепатоцелюлярні ураження) ⁵ , внутрішньопечінковий холестаз
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні висипання, свербіж, гіпергідроз
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Біль у кінцівках, біль у спині, міалгія, артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Порушення сечовиведення
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Пріапізм ⁶
Загальні розлади та реакції в місці введення	Слабкість, набряк, грипоподібні симптоми, підвищена втомиюваність, біль у ділянці грудної клітки, підвищення температури тіла
Результати обстежень	Підвищення рівня печінкових ферментів

¹ У пацієнтів із відповідними симптомами слід контролювати рівень рідини та електролітний баланс в організмі.

² Див. також розділ «Особливості застосування».

³ Тразодон – седативний антидепресант, сонливість, яку іноді відчувають пацієнти протягом перших днів терапії, зазвичай зникає у міру її продовження.

⁴ У процесі досліджень на тваринах було показано, що тразодон має менш виражену кардіотоксичність, ніж трициклічні антидепресанти, а дані клінічних досліджень вказують на те, що тразодон з меншою вірогідністю може спричиняти серцеві аритмії у людини. Дані клінічних досліджень з участю пацієнтів з наявними захворюваннями серця вказують, що тразодон може мати аритмогенний вплив у деяких пацієнтів цієї популяції.

⁵ Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення небажаних ефектів, іноді тяжких, на функцію печінки.

⁶ Див. також розділ «Особливості застосування».

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції слід відповідно до вимог законодавства. У разі виникнення побічних реакцій та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися через форму зворотного зв'язку веб-сайту: www.ukraine.medochemie.com

Особливості щодо застосування

Застосування дітям та підліткам

Не слід застосовувати тразодон дітям та підліткам. У процесі клінічного дослідження з участю дітей та підлітків суїцидальна поведінка (спроба самогубства та планування самогубства) та ворожість (головним чином агресивність, протестна поведінка та гнів) частіше спостерігалися у групі прийому антидепресанта, ніж у групі плацебо. Крім того, наразі відсутні дані про довгострокову безпеку препарату у дітей та підлітків з огляду на його вплив на ріст, статеве дозрівання та когнітивний і поведінковий розвиток.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія пов'язана з підвищенням ризику виникнення суїцидальних думок, заподіяння пацієнтом шкоди собі та суїциду (прояви суїцидальної поведінки). Цей ризик зберігається до настання значущої ремісії. Можлива відсутність покращання стану впродовж перших кількох тижнів терапії або довше. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, доки таке покращання не настане. Загальний клінічний досвід вказує на можливе підвищення ризику суїциду на ранніх етапах одужання.

Інші психіатричні стани, з приводу яких призначають Тразодон МС, також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком подій, пов'язаних із самогубством. Крім того, ці стани можуть бути одночасно з великим депресивним розладом. Тих самих застережень, що спостерігаються при лікуванні пацієнтів із великим депресивним розладом, слід дотримуватися при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами.

Відомо, що пацієнти з проявами суїцидальної поведінки в анамнезі або пацієнти, у яких до початку терапії спостерігався значний ступінь суїцидальної спрямованості мислення, мають вищий ризик розвитку суїцидальних думок або спроб самогубства, тому під час лікування за ними необхідний ретельний нагляд. У процесі метааналізу плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів при психічних розладах було показано, що серед пацієнтів віком

до 25 років вищий ризик суїцидальної поведінки мали особи у групі антидепресантів, ніж у групі плацебо.

Терапія цим препаратом має супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, зокрема за особами з групи високого ризику, особливо на початку лікування та після зміни дози препарату. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що вони мають відстежувати будь-які клінічні ознаки погіршення стану, суїцидальної поведінки або думок та незвичні зміни поведінки, а у випадку їхнього виявлення одразу звернутися за консультацією до лікаря.

Щоб мінімізувати потенційний ризик суїцидальних спроб, особливо на початку терапії, лікар має призначати пацієнтові лише обмежені кількості тразодону під час кожного візиту.

Рекомендується обережно підбирати схему дозування та здійснювати регулярний контроль пацієнтів з такими станами:

- епілепсія (у таких пацієнтів не слід раптово збільшувати або зменшувати дозу);
- порушення функції печінки або нирок, особливо тяжкі;
- захворювання серця, такі як стенокардія, порушення серцевої провідності або атріовентрикулярна блокада різних ступенів; нещодавно перенесений інфаркт міокарда;
- гіпертиреоз;
- порушення сечовиведення, наприклад при гіпертрофії передміхурової залози, хоча подібні проблеми не є очікуваними, оскільки антихолінергічний ефект тразодону незначними;
- гостра закритокутова глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск, хоча суттєві зміни стану не є очікуваними, оскільки антихолінергічний ефект тразодону незначний.

Якщо у пацієнта виникла жовтяниця, терапію тразодоном слід відмінити.

При застосуванні тразодону (див. розділ «Побічні реакції») повідомлялося про тяжкі захворювання печінки з можливим летальним наслідком. Пацієнтам слід негайно повідомити лікаря про такі ознаки, як астения, анорексія, нудота, блювання, біль у животі або жовтяниця. Дослідження, включаючи клінічне обстеження та біологічну оцінку функції печінки, слід проводити негайно, а також розглянути можливість припинення терапії тразодоном.

При застосуванні антидепресантів у пацієнтів із шизофренією або іншими психотичними розладами психотична симптоматика може посилюватися.

Параноїдальні думки можуть ставати більш вираженими. На тлі терапії тразодоном депресивна фаза при маніакально-депресивному психозі може змінюватися на маніакальну фазу. У такому випадку застосування тразодону слід припинити.

На тлі одночасного застосування з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інші антидепресанти (наприклад, трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та інгібітори MAO) і нейролептики, повідомлялося про лікарські взаємодії з розвитком серотонінового синдрому/зловиякісного нейролептичного синдрому. Повідомлялося про випадки виникнення зловиякісного нейролептичного синдрому з летальним наслідком при одночасному застосуванні препарату з нейролептиками, для яких цей синдром є відомою можливою небажаною реакцією. Більш детальна інформація наведена у розділах «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції».

Оскільки агранулоцитоз може клінічно проявлятися у вигляді грипоподібного стану, болю у горлі та підвищення температури тіла, у випадку появи цих симптомів слід перевірити показники лабораторного аналізу крові.

Повідомлялося про виникнення артеріальної гіпотензії, у тому числі ортостатичної артеріальної гіпотензії та сонливості, у пацієнтів на тлі терапії тразодоном.

Потрібно звертати увагу на можливі адитивні ефекти при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, такими як інші психотропні чи антигіпертензивні засоби, або на наявність факторів ризику, таких як супутнє захворювання, яке може посилювати такі реакції.

Рекомендується надати інформацію пацієнту/особі, яка здійснює нагляд, щодо можливості таких реакцій та більш уважного спостереження за появою таких ефектів після початку терапії, перед та після підвищення дозування.

При одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів та тразодону може знадобитися зменшення дози антигіпертензивного препарату. Пацієнти літнього віку часто бувають більш сприйнятливими до небажаних ефектів антидепресантів, особливо таких як ортостатична артеріальна гіпотензія, та до інших антихолінергічних ефектів.

При закінченні курсу терапії тразодоном, особливо якщо цей курс був тривалим, рекомендується поступово зменшувати дозу до повної відміни препарату, щоб мінімізувати вірогідність виникнення симптомів відміни препарату, які

включають нудоту, головний біль та загальне нездужання.

Наразі ніщо не вказує на те, що тразодону гідрохлорид викликає звикання.

На тлі застосування тразодону повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT – ефекту, характерного і для інших антидепресантів. Необхідно з обережністю застосовувати тразодон одночасно з лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT. З обережністю слід застосовувати тразодон пацієнтам із діагностованими серцево-судинними захворюваннями, у тому числі з тими, що супроводжуються подовженням інтервалу QT.

На тлі застосування потужних інгібіторів цитохрому CYP3A4 рівні тразодону у сироватці крові можуть збільшуватися. Більш детальна інформація наведена у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Як і інші лікарські засоби з альфа-адреноблокуючою активністю, тразодон у дуже рідкісних випадках спричиняє пріапізм. У випадку його виникнення слід застосувати внутрішньокавернозну ін'єкцію альфа-адренергічного засобу, такого як адреналін або метарамінол. Проте повідомлялося про такі випадки тразодоніндукованого пріапізму, коли було необхідне хірургічне втручання або коли у результаті виникала перманентна статева дисфункція. У пацієнтів із підозрою на цю небажану реакцію тразодон слід негайно відмінити.

Тразодон МС містить лактозу. Не слід застосовувати цей препарат пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, синдром мальабсорбції глюкози-галактози або Ларр-лактазної недостатності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані, отримані при вивченні обмеженої кількості (<200) вагітних жінок, які зазнали впливу тразодону, вказують на відсутність небажаних ефектів на перебіг вагітності або на здоров'я плода/новонародженої дитини. Наразі інших належних епідеміологічних даних немає. Дані досліджень на тваринах не вказують на наявність будь-якого прямого або непрямого шкідливого впливу цієї речовини, застосованої у терапевтичних дозах, на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток потомства.

На загальних принципах слід уникати його застосування протягом першого триместру.

Вагітним жінкам цей препарат слід застосовувати з обережністю. Якщо тразодон застосовується у матері до пологів, після народження немовляти слід контролювати його стан для виявлення можливого синдрому відміни препарату з урахуванням співвідношення користь для матері/ризик для плода.

Період годування груддю

Обмежені дані вказують, що тразодон проникає у грудне молоко у невеликій кількості. У зв'язку з недостатністю даних рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження/припинення терапії тразодоном слід приймати, беручи до уваги користь грудного годування для дитини та користь терапії тразодоном для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Тразодон незначною або помірною мірою впливає на здатність керувати транспортними засобами та механізмами. Пацієнтів слід попереджати, що перед тим як керувати транспортними засобами та працювати з механізмами, необхідно переконатися у відсутності сонливості, седативного ефекту, запаморочення, станів сплутаності свідомості або нечіткості зору на тлі прийому тразодону.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологи, у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Побічні ефекти

Повідомлялося про випадки суїцидальної спрямованості мислення та суїцидальної поведінки у період терапії тразодоном або невдовзі після її припинення. У хворих з тяжкою дихальною недостатністю через хронічну бронхіальну або легеневу хворобу тразодон не впливав на рівень $p\text{CO}_2$ або $p\text{O}_2$ артеріальної крові.

Також у пацієнтів, які отримували терапію тразодоном, були зареєстровані наведені нижче симптоми, деякі з них часто зустрічаються у випадках нелікованої депресії.

Система-Орган-Клас MedDRA	Частота невідома (не може бути оцінена з доступних даних)
З боку крові та лімфатичної системи	Дискразії крові (у тому числі агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія та анемія)
З боку імунної системи	Алергічні реакції
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону
Метаболічні та аліментарні розлади	Гіпонатріємія ¹ , зменшення маси тіла, анорексія, збільшення апетиту
З боку психіки	Суїцидальна спрямованість мислення або суїцидальна поведінка ² , стан сплутаності свідомості, безсоння, дезорієнтованість, манія, тривожність, нервозність, збудження (яке дуже рідко переростає у делірій), делірій, агресивна реакція, галюцинації, нічні жахи, зменшення лібідо, синдром відміни препарату
З боку нервової системи	Серотоніновий синдром, судоми, злоякісний нейрорептичний синдром, запаморочення, вертиго, головний біль, сонливість ³ , неспокій, зниження концентрації уваги, тремор, нечіткість зору, порушення пам'яті, міоклонус, експресивна афазія, парестезія, дистонія, порушення смакових відчуттів
З боку серця	Серцеві аритмії ⁴ (у тому числі поліморфна шлуночкова тахікардія (<i>torsade de pointes</i>), посилене серцебиття, шлуночкові екстрасистолі, парні шлуночкові екстрасистолі (шлуночкова тахікардія), брадикардія, тахікардія, відхилення від норми з боку даних ЕКГ (подовження інтервалу QT) ²
З боку судин	Ортостатична артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, синкопе
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Закладеність носа, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, сухість у роті, запор, діарея, диспепсія, біль у шлунку, гастроентерит, посилене слиновиділення, паралітична непрохідність кишечника
Гепатобіліарні розлади	Порушення функції печінки (у тому числі жовтяниця та гепатоцелюлярні ураження) ⁵ , внутрішньопечінковий холестаз,

З боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні висипання, свербіж, гіпергідроз
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Біль у кінцівках, біль у спині, міалгія, артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Порушення сечовиведення
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Пріапізм ⁶
Загальні розлади та реакції в місці введення	Слабкість, набряк, грипоподібні симптоми, підвищена втомлюваність, біль у ділянці грудної клітки, підвищення температури тіла
Результати обстежень	Підвищення рівня печінкових ферментів

¹ У пацієнтів із відповідними симптомами слід контролювати рівень рідини та електролітний баланс в організмі.

² Див. також розділ «Особливості застосування».

³ Тразодон – седативний антидепресант, сонливість, яку іноді відчувають пацієнти протягом перших днів терапії, зазвичай зникає у міру її продовження.

⁴ У процесі досліджень на тваринах було показано, що тразодон має менш виражену кардіотоксичність, ніж трициклічні антидепресанти, а дані клінічних досліджень вказують на те, що тразодон з меншою вірогідністю може спричиняти серцеві аритмії у людини. Дані клінічних досліджень з участю пацієнтів з наявними захворюваннями серця вказують, що тразодон може мати аритмогенний вплив у деяких пацієнтів цієї популяції.

⁵ Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення небажаних ефектів, іноді тяжких, на функцію печінки.

⁶ Див. також розділ «Особливості застосування».

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції слід відповідно до вимог законодавства. У разі виникнення побічних реакції та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися через форму зворотного зв'язку веб-сайту: www.ukraine.medochemie.com

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

1. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.
2. Фармацевтіш Аналітіш Лабораторіум Дуівен Б.В. / Farmaceutisch Analytisch Laboratorium Duiven B.V.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаїл Іраклеус 2, Ажиос Атанассіос, Лімассол, 4101, Кіпр/Agios Athanassios Industrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.
2. Діяграф 30, Дуівен, 6921 РЛ, Нідерланди / Dijkgraaf 30, Duiven, 6921 RL, Netherlands.