

DISPENZAČNÍ OPTIMUM

©	AUTOŘI	OPONENTI
	PharmDr. Lenka Ťupová, Ph.D. Mgr. Jana Martinásková	PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D. PharmDr. Jana Šolínová PharmDr. Iva Míšková, Ph.D.

NÁZEV ÚČINNÉ LÁTKY:

TRAZODON

(perorální podání)



Česká lékárnická
komora



FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ
Univerzita Karlova

MUNI
FARMACEUTICKÁ
FAKULTA



ČESKÁ
FARMACEUTICKÁ
SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně, z. s.



LÉČIVO/LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK SE ZVÝŠENÝM RIZIKEM KLINICKY RELEVANTNÍCH LÉKOVÝCH INTERAKCÍ (LÉK-LÉK).

Charakteristika:

- Antidepresivum ze skupiny antagonistů serotoninových receptorů a zpětného vychytávání serotoninu (SARI).

Zjednodušené vysvětlení způsobu účinku:

- Multifaktoriálně ovlivňuje nabídku serotoninu v centrální nervové soustavě, čímž je zajištěn antidepresivní, anxiolytický a hypnosedativní účinek, včetně normalizace architektury spánku:
 - antagonista postsynaptických 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorů,
 - inhibitor zpětného vychytávání serotoninu.
- Inhibitor histaminových H₁ receptorů v centrální nervové soustavě – hypnosedativní účinek.
- Inhibitor α₁ receptorů – pozitivní vliv na sexuální funkce, může být s výhodou indikován také u sexuálně aktivních pacientů.
- Kompletní mechanismus účinku není zcela objasněn.

Indikace včetně dávkování:

- Hlavní indikací je léčba deprese. Ostatní indikace jsou v režimu *off-label*. Klinický účinek trazodonu závisí na podané dávce. Hypnosedativní účinek nastupuje od dávky 50 mg, anxiolytický od 75 mg a antidepresivní od 150 mg.

Léčba depresivní poruchy:

- Tablety s řízeným/prodlouženým uvolňováním: Úvodní dávka 75–150 mg je podávána v jedné večerní dávce, případně rozdělena na odpolední a večerní dávku u tablet s řízeným uvolňováním. Dávku lze navyšovat o 75 mg každé 3 dny až do dosažení odpovědi na léčbu. Udržovací dávka je nejnižší účinná, obvykle v rozmezí 200–300 mg za den. Maximální dávku 600 mg denně lze podat pouze v případě hospitalizace při současném monitorování nežádoucích účinků. Postupné vysazení léčby je možné nejdříve za 4–6 měsíců, u rekurentních epizod později.

Off-label indikace:**Léčba úzkostných poruch:**

- Úvodní dávka 75 mg jednou denně s postupným navýšením dle potřeby až na 300 mg denně.

Léčba nespavosti:

- Obvykle 50–100 mg v jedné večerní dávce. Doporučená doba léčby je 4 týdny.

Léčba agresivity a agitovanosti u poruchy chování a demence:

- Úvodní dávka 25–50 mg v jedné večerní dávce s postupným navýšením až na 300 mg denně v jedné až třech dávkách. Doporučené udržovací dávky jsou obvykle v rozmezí 100–150 mg za den.

Sexuální dysfunkce:

- S psychogenní složkou: 150–200 mg denně.

Ostatní off-label indikace:

- Chronické bolesti (fibromyalgie, neuropatie), profylaxe migrény, bulimie, léčba závislostí (alkohol, benzodiazepiny, kokain) a jiné. Individuální dávkování v rozmezí 50–300 mg denně dle doporučení specialisty.

Způsob podání/technika aplikace:

- Tablety lze dělit na stejné části dle typu lékové formy, nelze je však drtit ani kousat. Tablety s řízeným uvolňováním lze dělit na třetiny. Tablety s prodlouženým uvolňováním (*Prolong*) lze dělit na poloviny.
- Léčba se zpravidla zahajuje úvodní dávkou, která se postupně titruje na udržovací terapeutickou dávku.
- Léčbu nelze ukončit náhle z důvodu výrazného rizika rozvoje syndromu z vysazení. Dávka musí být postupně snižována a vysazování by mělo trvat alespoň 3 týdny.
- Tablety s řízeným uvolňováním se užívají nezávisle na jídle v jedné večerní dávce nebo rozdělené do dvou denních dávek.
- Tablety s prodlouženým uvolňováním se užívají na lačno.

Relevantní dietní a režimová opatření:

- Při současném užití trazodonu s jídlem se prodlouží jeho vstřebávání. Zároveň se vstřebání zvýší až o 20%. Tablety s prodlouženým uvolňováním musí být podávány na lačno, aby byla zachována správná kontinuita vstřebání.
- Sedativní efekt trazodonu může být prohlouben současným podáním alkoholu, proto by se měl pacient v průběhu léčby vyvarovat konzumace alkoholu.
- V případě indikace trazodonu pro léčbu nespavosti je vhodné připomenout pacientovi zásady spánkové hygieny.

Edukace pacienta/rodiny/ošetřovatele:

- Rychlost nástupu účinku trazodonu se odvíjí od zvolené úvodní dávky a rychlosti titrace na udržovací dávku v individuálních indikacích. Výhodou trazodonu je rychlý nástup antidepresivního účinku (obvykle do 1 týdne) od podání dávky 150 mg. Při titrování od úvodní dávky 75 mg je nástup účinku opožděn přibližně o 2 týdny.
- Zejména u starších pacientů je pozorováno vysoké riziko ortostatické hypotenze a následných pádů a zlomenin. Pacient by se měl vyvarovat rychlé změny pozice, např. při vstávání z postele by se měl nejprve posadit a poté pomalu vstát.
- Pokud pacient v průběhu léčby trazodonem pociťuje zvýšenou únavu, měl by se vyvarovat řízení vozidel.
- V případě zapomenutí dávky by měl pacient užít vynechanou dávku ihned, jak si vzpomene. Pokud se však blíží čas další dávky, zapomenutá dávka se vynechá. Dávka se nikdy nezdvójnasobuje. V případě užívání formy s prodlouženým uvolňováním se vždy podává pouze jedna dávka denně. Není doporučeno užít zapomenutou tabletu ráno a další dávku ve stejný den večer.
- Trazodon nesmí být vysazen náhle a samovolně z důvodu rizika rozvoje syndromu z vysazení (projevy: nauzea, bolest hlavy, malátnost a jiné).

Monitoring cílů léčby:

- Odstranění nebo zmírnění projevů deprese, úzkosti a/nebo nespavosti je známkou účinné terapie.

Stavy, ve kterých nelze/není významně doporučeno léčivo/léčivý přípravek podávat:

Absolutní kontraindikace:

- Manická fáze bipolární poruchy.
- Bezprostřední rekonvalescence po infarktu myokardu z důvodu zvýšeného rizika rozvoje arytmií.
- Závažné zhoršení jaterních funkcí. Funkce jater musí být během léčby monitorována.
- Současné podání s léčivými vyvolávajícími život ohrožující stavy: moklobemid, linezolid, i.v. methylenová modř (zdravotnický prostředek) – serotoninový syndrom; hydroxyzin – nadměrná deprese centrální nervové soustavy. Dle některých zdrojů s ohledem na aktuální studie lze s opatrností podat sníženou dávku trazodonu *off-label* v kombinaci s linezolidem nebo hydroxyzinem, pouze však po dobu nezbytně nutnou a je-li pacient monitorován.

Relativní kontraindikace – léčivo lze podat se zvýšenou opatrností při současném monitorování nežádoucích účinků:

- Poruchy srdečního rytmu – zejména prodloužení QT intervalu a ventrikulární tachykardie.
- Pacienti mladší 25 let – zvýšené riziko suicidálních myšlenek.
- Epilepsie a trauma hlavy – vyvarovat se náhlému zvýšení/snížení dávky.
- Onemocnění srdce – nepřekračovat denní dávku 400 mg.
- Další: hypokalémie, hypertyreóza.

Vybrané nežádoucí účinky:

Očekávané:

- Ospalost a nauzea zejména v prvních dnech užívání. Lze minimalizovat postupnou titrací dávek nebo volbou tablet s prodlouženým uvolňováním. Pacient by se měl vyhnout užívání dalších látek snižujících pozornost (alkohol, sedativní léčiva).
- Ortostatická hypotenze s rizikem pádu a následných zlomenin. Je třeba edukovat především rizikové pacienty (seniři, kardiaci) například o nevhodnosti prudkých pohybů, rychlé změny polohy.
- Syndrom z vysazení při náhlém přerušení užívání trazodonu. Léčbu je nutné ukončit postupným snižováním dávek v průběhu alespoň 3 týdnů.
- Srdeční arytmie – nejčastěji prodloužení QT intervalu, ventrikulární tachykardie. Trazodon není vhodné podávat bezprostředně po akutním infarktu myokardu. Monitoring je vyžadován u pacientů s rizikovými faktory, jako jsou strukturální změny srdce, bradykardie, hypokalémie, současné užití více léčiv prodlužujících QT interval, ženské pohlaví a jiné.
- Sebevražedné myšlenky a chování v prvních týdnech léčby (do dosažení remise deprese).

Ostatní:

- Aktivace manické fáze – především u chybně diagnostikovaných pacientů s bipolární poruchou léčených pro unipolární depresi. Léčbu trazodonem je nutné ukončit.
- U predisponovaných pacientů může dojít k epizodě glaukomu s uzavřeným úhlem. Léčbu trazodonem je nutné ukončit.
- Vzácně se může objevit priapismus. Je nutné vyhledat lékařskou pomoc, aby nedošlo k nevratnému poškození kavernózních těles penisu.

Klinicky významné lékové interakce (lék-lék):

Farmakokinetické interakce:

- Silné inhibitory CYP3A4 (klaritromycin; azolová antimykotika – itraconazol, vorikonazol; inhibitory proteázy – ritonavir; a jiné) mohou zvýšit plazmatické hladiny trazodonu a tím riziko projevu nežádoucích účinků. Pokud je současné podání nutné, je třeba snížit dávky trazodonu a důsledně monitorovat léčbu.
- Silné induktory CYP3A4 (karbamazepin, fenytoin, rifampicin) snižují plazmatické hladiny trazodonu a tím jeho účinnost. Pokud je současné podání nutné, je třeba zvážit zvýšení dávek trazodonu.
- Fluoxetin (inhibitor CYP1A2/2D6) může zvyšovat plazmatické koncentrace trazodonu. Kompletní mechanismus není znám.
- Digoxin. Trazodon může zvýšit hladiny digoxinu v krvi. Je nutné monitorovat plazmatické koncentrace digoxinu a sledovat projevy nežádoucích účinků (například nauzea, zvracení, bradykardie). Mechanismus interakce není objasněn.
- Fenytoin. Trazodon může zvýšit hladiny fenytoinu v krvi. Je nutné monitorovat plazmatické koncentrace fenytoinu. Mechanismus interakce není objasněn.

Farmakodynamické interakce:

- Serotoninový syndrom – současné užití dvou a více serotonergních léčiv významně zvyšuje riziko rozvoje serotoninového syndromu (projevy například: úzkost, agitace, zmatenost, třes, svalová tuhost, tachykardie).
 - Kontraindikace: linezolid, moklobemid (IMAO) včetně následujících 2 týdnů po vysazení léčby; methylenová modř (více viz *Stavy, ve kterých nelze léčivý přípravek podávat*).
 - Zvýšená opatrnost zejména v kombinaci s ostatními antidepresivy, tj. SSRI (citalopram, sertralin, escitalopram a jiné), SNRI (venlafaxin, duloxetin), mirtazapin, nebo s domperidonem, metoklopramidem, tramadolem, setrony, triptany a jinými.
- Poruchy srdečního rytmu – současné užití s léčivy rovněž prodlužujícími QT interval – amiodaron, domperidon, escitalopram, citalopram, a jinými.
- Nadměrná sedace – vzájemná kombinace sedativně působících léčiv a alkoholu.
- Ortostatická hypotenze – je vhodné monitorovat krevní tlak a případně snížit dávky současně užívaných antihypertenziv.
- Warfarin – při společném podání s trazodonem byly hlášeny změny protrombinového času warfarinu. Doporučuje se sledovat hodnoty INR při zařazení i vysazení trazodonu z terapie.

Klinicky významné lékové interakce (ostatní):

- Třezalka tečkovaná je silný induktor CYP3A4, může snižovat plazmatické koncentrace trazodonu v krvi. Zároveň zvyšuje serotonergní aktivitu v centrální nervové soustavě, čímž může podpořit rozvoj serotoninového syndromu.
- Grapefruitová šťáva (a další ovoce) je silným inhibitorem CYP3A4 a současné podání s trazodonem může zvýšit jeho plazmatickou hladinu.
- L-tryptofan je prekurzorem serotoninu a jeho současné podávání s trazodonem může vést k rozvoji serotoninového syndromu.
- Alkohol může prohlubovat sedativní účinky trazodonu a tím zvýšit projevy jeho nežádoucích účinků. Alkohol má rovněž negativní vliv na kvalitu spánku a léčbu deprese, proto by jeho konzumace měla být při léčbě trazodonem zcela vynechána nebo omezena na minimum.

Ostatní klinicky relevantní lékové problémy:

- Metabolity trazodonu mohou zobrazovat falešně pozitivní výsledek během vyšetření moči na amfetaminy (například extáze) při použití metody *immunoassay*.
- Nonadherence k léčbě může vést k rozvoji suicidálního chování. Pacient by měl léčivo užívat pravidelně a nevysazovat bez konzultace s lékařem.
- Předávkování trazodonem se může projevit ospalostí, závratěmi, nauzeou a zvracením. V závažnějších případech může nastat tachykardie, hypotenze, hyponatrémie, konvulze a respirační selhání.

Specifika použití v těhotenství a při kojení:**Těhotenství:**

- Bezpečnost podání trazodonu těhotným ženám není podloženo dostatečným množstvím informací. U žen užívajících trazodon v těhotenství nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, ovšem vliv na vývoj mozku v dlouhodobém horizontu nelze hodnotit.
- U pacientek diagnostikovaných pro depresi v průběhu těhotenství se nedoporučuje zahajovat léčbu trazodonem.
- U pacientek užívajících trazodon před otěhotněním a trpících těžkou depresí se sklonem k recidivám lze zvážit pokračování v léčbě i během těhotenství.

- U pacientek trpících závažnou nespavostí v třetím trimestru těhotenství léčba trazodonem snížila riziko rozvoje poporodní deprese. Vždy je však nutné nejprve vyčerpat možnosti nefarmakologické léčby nespavosti.
- V případě podávání trazodonu až do porodu je nutné monitorovat u novorozence projevy abstinčních příznaků.

Kojení:

- Bezpečnost podání trazodonu v průběhu kojení není podloženo dostatečným množstvím informací. Jeho podání není preferováno, pokud nebyl podáván během těhotenství. Přestup trazodonu do mateřského mléka je zanedbatelný, avšak je nutné pozorovat případné nežádoucí účinky na kojence (př. nadměrnou spavost). Doporučuje se podávat maximálně 100 mg v jedné večerní dávce

Specifika použití u dětí a seniorů:

Děti a adolescenti:

- Trazodon není schválen pro podání dětem a adolescentům do 18 let. Zároveň se jeho podání nedoporučuje u dospělých do 25 let z důvodu rizika zhoršení depresivních stavů a významného umocnění suicidální myšlenky. V případě nutnosti podání je třeba důkladně monitorovat změny v chování, zejména v počátcích léčby.
- Může být podán dětem za účelem léčby nespavosti doprovázející závažnější psychiatrické onemocnění (ADHD, autismus, opožděný vývoj, poruchy nálad, úzkostné poruchy).
- Ojedinele je používán pro profylaxi migrény u dětí starších 7 let.

Senioři:

- U starších pacientů je úvodní dávka trazodonu 25–50 mg večer s postupným navyšováním o 25–50 mg/ týden. Při hospitalizaci je možné navyšovat dávku po 3 dnech. Udržovací dávka se obvykle pohybuje v rozmezí 75–150 mg denně.
- S lékovou formou s prodlouženým uvolňováním není u podání seniorům dostatek zkušeností, proto by při jejím užití měla být léčba důsledně monitorována.
- Vyšší opatrnosti je nutné dbát stran nežádoucích účinků, zejména v případě rizika ortostatické hypotenze (pádů), somnolence a vlivu na QT interval.

Generická substituce:

- Lze realizovat. Nelze však zaměňovat lékovou formu tablet s řízeným uvolňováním za tablety s prodlouženým uvolňováním.

Výběr literatury:

- BNF 80, British Medical Association, Pharmaceutical Press, September 2020
- BNF for Children (BNFC) 2022–2023, British Medical Association, Pharmaceutical Press, September 2022
- Cuomo et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. Riv Psichiatr 2019, 54(4): 137–149
- DrugBank online – Interaction Checker, [cit. 2022-10], Dostupné z: [https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker]
- Juřica. Trazodon – farmakologický profil multimodálního antidepresiva. Čes a slov Psychiat 2018, 114(2): 65–70
- Khazaie et al. Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms: a randomized clinical trial. Psychiatry Res 2013, 210(3): 901–905
- Kufel et al. Real-world evaluation of linezolid-associated serotonin toxicity with and without concurrent serotonergic agents. Int J Antimicrob Agents 2023,62(1): 106843
- Lexi-Comp OnlineTM, Lexi-Drugs OnlineTM, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc. [cit. 2024-03-07], předplacený přístup
- Mohr et al. Klinická Psychofarmakologie. Praha: Maxdorf 2017, ISBN-13: 978-80-7345-546-0
- Pyke RE. Trazodone in Sexual Medicine: Underused and Overdosed? Sex Med Rev 2020, 8(2): 206–216
- Stockley's Drug Interactions – database online. Available through Medicines Complete, [cit. 2021/2022], předplacený přístup
- Tašková et al. Psychofarmaka v kazuistikách Praha:Maxdorf 2021, ISBN: 978-80-7345-678-8
- Trazodone: Drug information. UpToDate. [cit. 2024-03-07] Dostupné z: [https://www.uptodate.com/contents/trazodone-drug-information], předplacený přístup
- Trazodone – In-Depth Answers. Micromedex – Drug database online. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; [cit. 2022], předplacený přístup

Poznámka:

Jedná se o kompilát dostupných recentních relevantních informací z kvalitních informačních zdrojů (nikoli pouze informace uvedené v SmPC). Text byl vypracován podle nejlepšího vědomí a svědomí autorů a oponentů.

Verze: 01

Datum poslední revize: 7. 3. 2024