

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20130121/22</u>
Разрешение №
BG/MA/MP - <u>67070-1</u> , 08-11-2024
Одобрение № <u>1</u>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тритико XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване  
Trittico XR 150 mg prolonged-release tablets

Тритико XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване  
Trittico XR 300 mg prolonged-release tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тритико XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа 150 mg тразодонов хидрохлорид (trazodone hydrochloride), съответстващи на 136,6 mg тразодон (trazodone).

Тритико XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа 300 mg тразодонов хидрохлорид (trazodone hydrochloride), съответстващи на 273,2 mg тразодон (trazodone).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка с удължено освобождаване.

Тритико XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване

Жълтеникаво-бежова филмирана таблетка с делителна черта от двете страни.

Тритико XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване

Бежово-оранжева филмирана таблетка с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Депресивни разстройства със/без тревожност.

Тритико XR е показан само при възрастни пациенти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Таблетката може да бъде разделена на две, за да се осигури постепенно повишаване на дозата.

Препоръчителната начална доза е 150 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличавана със 150 mg/дневно (половин таблетка от 150 mg) на всеки три дни (достигайки до 225 mg/дневно на четвъртия ден от терапията) до максимум 300 mg/дневно.



В някои случаи началната доза може да бъде намалена на 75 mg/дневно (половин таблетка от 150 mg) с постепенно увеличаване със 75 mg/дневно (половин таблетка от 150 mg) на всеки три дни, до максимум 300 mg/дневно.

#### *Старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст и немощни пациенти, препоръчителната първоначална доза е намалена до 75 mg дневно, разделена на няколко приема или като еднократна доза вечер (вж. точка 4.4). Дозата може да се повишава постепенно, както е описано при възрастни, под наблюдение съобразно поносимостта и ефикасността.

#### *Педиатрична популация*

Тритико XR не трябва да се използва при пациенти на възраст под 18 години. Безопасността при тези пациенти все още не е установена.

#### *Чернодробни нарушения*

Тразодон претърпява екстензивен метаболизъм в черния дроб (вж. точка 5.2), и също така се свързва с хепатотоксичност (вж. точка 4.4 и 4.8). Следователно Тритико XR трябва да се предписва с внимание при пациенти с чернодробни нарушения, особено при тежка чернодробна недостатъчност. Периодично наблюдение на чернодробната функция трябва да се има предвид.

#### *Бъбречни нарушения*

Обикновено не е необходимо коригиране на дозата, но се изисква внимание при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2).

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат на гладно с чаша вода, веднъж дневно, вечерта или преди лягане. Таблетките не трябва да се разтрошават или дъвчат, за да се осигури удълженото освобождаване на лекарството.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Алкохолна интоксикация и интоксикация с хипнотични лекарства.

Тежък инфаркт на миокарда.

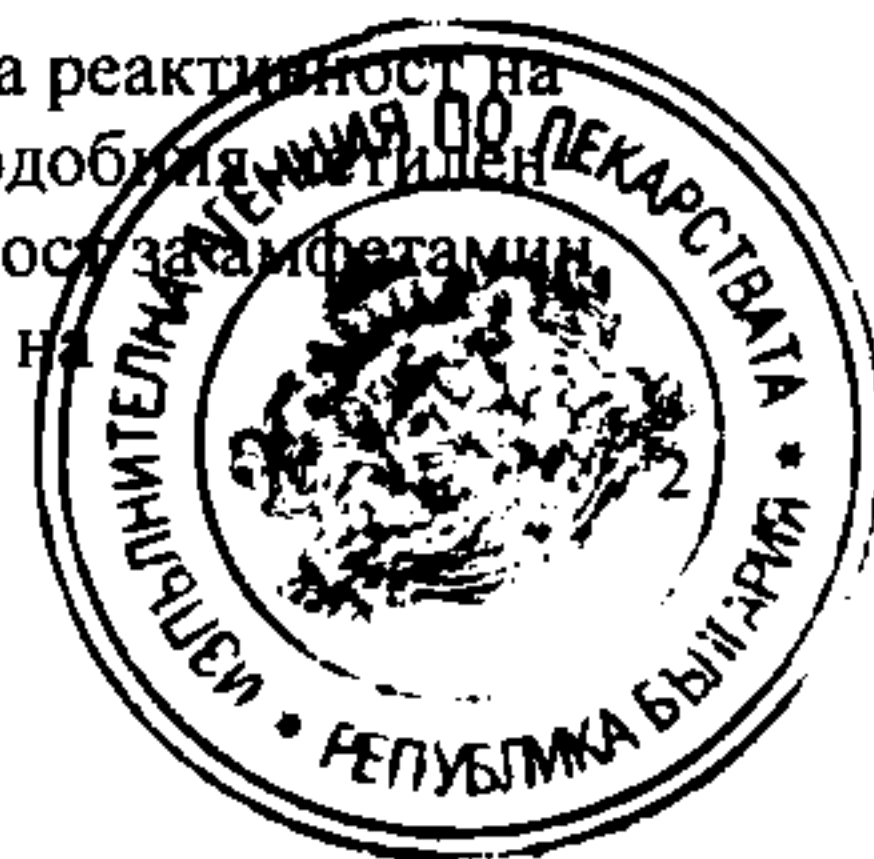
### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Педиатрична популация

Тритико XR не трябва да се използва от деца и юноши на възраст под 18 години. В клинично проучване по-често се наблюдава суицидно поведение (опит за самоубийство и планиране на самоубийство) и враждебност (предимно агресивност, поведение на противопоставяне и гняв) при деца и юноши, лекувани с антидепресант, отколкото при пациенти, приемащи плацебо. Освен това липсват данни за дългосрочната безопасност при деца и подрастващи относно растежа, съзряването и когнитивното и поведенческо развитие.

#### Смущения при тестване на урина

При имуноанализи, използвани за скрининг на наркотици в урината, кръстосана реактивност на метаболита на тразодон-мета-хлорофенилпиперазин (м-СРР) със структурно подобия метилени диокси-метамфетамин (MDMA, екстази), може да доведе до фалшива позитивност за метамфетамин. Препоръчително е в тези случаи да не се вземат решения, основани единствено на



"предполагаемите положителни" резултати от скринингови имуноанализи, а да се извърши анализ за потвърждение чрез техниките на мас спектрометрия (MS) или алтернативно да се използва течна хроматография-тандем мас спектрометрия (LC- MS/MS).

#### Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Рискът съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрене може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва внимателно да се наблюдават до появата му. Клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или показващи в значителна степен суицидни мисли, преди започване на лечението са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението. Мета-анализ на контролирани с плацебо клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25 годишна възраст, лекувани с антидепресанти, в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства със строго наблюдение на пациентите и в частност на тези с повишен риск, особено в началото на лечението и след промени в дозата. Пациенти (и тези, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли, и необичайни промени в поведението, както и незабавно да потърсят консултация с лекар, ако такива симптоми се появят.

За минимизиране на потенциалния риск от опити за самоубийство, особено в началото на лечението, следва да се предписват само ограничени количества Тритико XR.

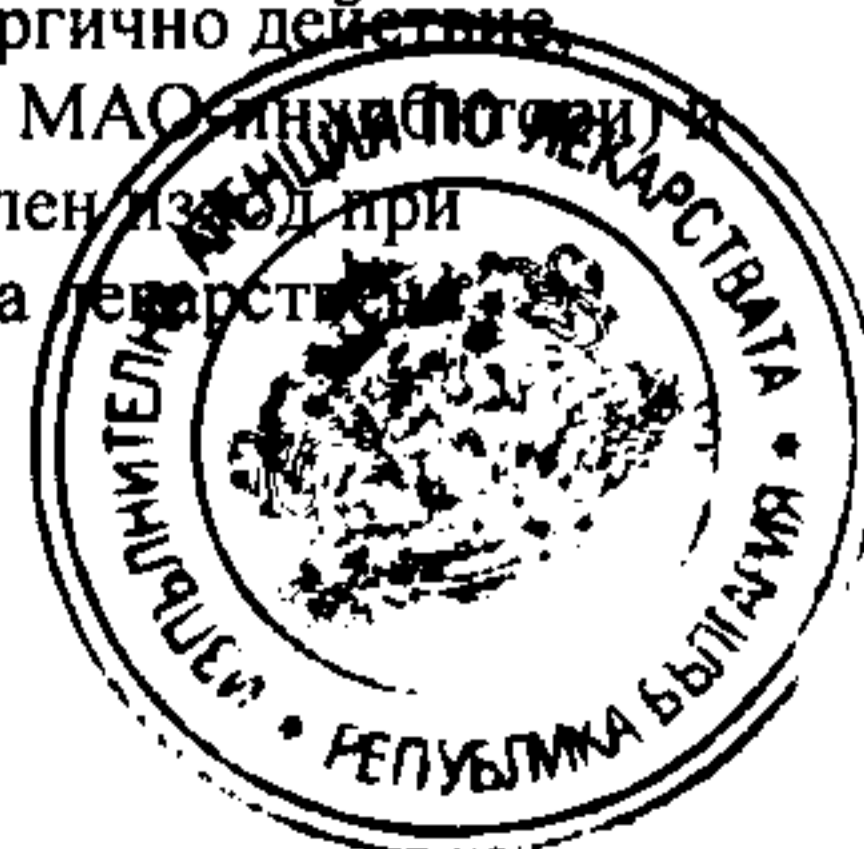
Препоръчва се внимателно дозиране и редовно проследяване на пациенти със следните заболявания:

- Епилепсия, по-специално да се избягва рязко увеличаване или намаляване на дозата;
- Пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, особено тежка;
- Пациенти със сърдечни заболявания като ангина пекторис, нарушена проводимост или различна степен на AV блок, скорошен инфаркт на миокарда;
- Хипертиреоидизъм;
- Нарушено уриниране, като хипертрофия на простата, макар проблеми да не се очакват, тъй като антихолинергичният ефект на тразодона е незначителен;
- Остра закритоъгълна глаукома, повишено вътрешно-очно налягане, макар че съществени изменения не се очакват, поради незначителния антихолинергичен ефект на тразодона.

При поява на жълтеница лечението с Тритико XR следва да се преустанови.

Приемът на антидепресанти от пациенти с шизофрения или други психотични заболявания може да причини влошаване на психотичните симптоми. Параноидните мисли може да се засилят. По време на лечението с тразодон депресивната фаза може да се промени от маниакално-депресивна в маниакална. В този случай приемът на Тритико XR трябва да се преустанови.

Описани са взаимодействия по отношение на серотонинов синдром/злокачествен невролептичен синдром в случай на съпътстваща употреба на други вещества със серотонинергично действие, като други антидепресанти (напр. трициклични антидепресанти, SSRI, SNRI и MAO-инхибитори) и невролептици. Съобщава се за злокачествени невролептични синдроми с летален изход при съпътстващ прием с невролептици, за които този синдром е доказана нежелана лекарствена реакция.



реакция(вж. точки 4.5 и 4.8).

Тъй като агранулоцитозата може да се прояви клинично с грипоподобни симптоми, възпалено гърло и треска, в тези случаи се препоръчва изследване на хематологията.

Съобщава се за хипотония, включително ортостатична хипотония и синкоп при пациенти, приемащи тразодон. Съпътстващото приемане на лекарства за понижаване на кръвното налягане и тразодон може да изисква намаляване на дозата на антихипертензивното лекарство. При пациентите в напреднала възраст по-често може да се проявят ортостатичната хипотония, сънливост, както и други антихолинергични ефекти на тразодон.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти, приемащи серотонергични средства като тразодон едновременно с антикоагуланти и/или антиагреганти, както и при пациенти с известна склонност към кървене.

Специално внимание следва да се обърне на възможността за допълнителни ефекти при съпътстващо лечение, като например с други психотропни или антихипертензивни средства, или при наличието на рискови фактори като съпътстващо заболяване, което може да влоши тези реакции. Препоръчително е пациентът/болногледачът да е информиран относно възможността за такива реакции и внимателно да се наблюдава за такива ефекти при започване на лечението, преди и след възходящото титриране на дозата.

След лечение с Тритико XR, особено ако е продължително, се препоръчва постепенно намаляване на дозата с оглед минимизиране на симптомите на отнемане, характеризиращи се с гадене, главоболие и неразположение.

Няма сведения за пристрастяване към тразодонов хидрохлорид.

Както при другите антидепресанти, има случаи на удължаване на QT-интервала, макар и много редки. Препоръчва се внимание при предписването на Тритико XR с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала. Тритико XR следва да се използва внимателно от пациенти с доказани сърдечносъдови заболявания, включително такива, свързани с удължаване на QT-интервала.

Мощните инхибитори на CYP3A4 може да причинят повишаване на серумните нива на тразодона (вж. точка 4.5).

Както други лекарства с алфа-адренолитично действие, тразодон много рядко води до приапизъм. Той се лекува с интракавернозно инжектиране на алфа-адренергичен агент като напр. адреналин или метараминол. Съобщава се, обаче, за индуциран от тразодон приапизъм, който е наложил хирургична интервенция или е довел до перманентна сексуална дисфункция. Пациенти, които развиват тази нежелана реакция, трябва незабавно да преустановят приема на Тритико XR.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Общи:* Седативните ефекти на антипсихотиците, приспивателните, успокоителните, анксиолитиците и антихистаминовите лекарства може да се засилят; в такива случаи се препоръчва намаляване на дозата.

Метаболизирането на антидепресантите се ускорява поради чернодробните ефекти от перорални контрацептиви, фенитоин, карбамазепин и барбитурати. Метаболизирането на антидепресантите се



възпрепятства от циметидина и някои други антипсихотични лекарства.

**Инхибитори на CYP3A4:** Изследванията за метаболизма на лекарството *in vitro* показват, че съществува потенциал за лекарствени взаимодействия, когато тразодон се дава с инхибитори на CYP3A4, като еритромицин, кетоназол, итраконазол, ритонавир, индинавир и нефазодон. Възможно е инхибиторите на CYP3A4 да причинят значително повишаване на плазмените концентрации на тразодон. От изследвания *in vivo* на здрави доброволци е потвърдено, че ритонавир в доза от 200 mg два пъти дневно повишава плазмените нива на тразодон повече от два пъти, причинявайки гадене, припадъци и хипотония. Ако тразодон се използва с мощен инхибитор на CYP3A4, дозата на тразодона следва да се намали. Когато е възможно, съпътстващият прием на Тритико XR и мощни инхибитори на CYP3A4 следва да се избягва.

**Карбамазетин:** Съпътстващият прием води до намалени плазмени концентрации на тразодон. Съпътстващото използване с карбамазетин 400 mg дневно е довело до понижаване на плазмените концентрации на тразодон и неговия активен метаболит m-хлорофенилпиперазин, съответно със 76 % и 60 %. Пациентите следва да се наблюдават внимателно, за да се види дали не е необходима по-висока доза тразодон.

**Трициклични антидепресанти:** Съпътстващият прием следва да се избягва поради риск от взаимодействие. Да се следи за серотонинов синдром и сърдечносъдови нежелани ефекти.

**Флуоксетин:** Съобщава се за редки случаи на повишени плазмени нива на тразодон и неблагоприятни ефекти при комбиниране на тразодон с флуоксетин - инхибитор на CYP1A2/2D6. Механизмът на фармакокинетично взаимодействие не е напълно изучен. Не е изключено фармакодинамично взаимодействие (серотонинов синдром).

**Инхибитори на моноаминовата оксидаза (MAOI):** Възможни са взаимодействия с инхибиторите на моноаминовата оксидаза. Макар някои лекари да комбинират двете лекарства, съпътстващата употреба на Тритико XR с MAOI, или до две седмици след прекратяване на приема на тези лекарства, не се препоръчва. Не се препоръчва и прием на MAOI до една седмица след прекратяване на лечението с Тритико XR.

**Перорални антикоагуланти и/или антиагреганти:** Рядко се съобщава за промени в антикоагулантни функции (лабораторни стойности и/или клинични признаци и симптоми) с повишено кървене.

**Фенотиазини:** Наблюдавана е тежка ортостатична хипотония при съпътстващ прием на фенотиазини, като напр. хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, перфеназин.

**Анестетици/ мускулни релаксанти:** Тразодон хидрохлорид може да засили ефектите на мускулните релаксанти и летливите анестетици, затова в такива случаи е необходим предпазлив подход.

**Алкохол:** Тразодон засилва седативния ефект на алкохола. По време на лечение с Тритико XR, употребата на алкохол следва да се избягва.

**Леводопа:** Антидепресантите могат да ускорят метаболизма на леводопа.

#### **Други**

Съпътстващата употреба на тразодон с лекарства, които доказано удължават QT-интервала, може да повиши риска от вентрикуларни аритмии, включително Torsade de Pointes. В такива случаи е необходима предпазливост по отношение на съпътстващата употреба на тези лекарства с Тритико XR.



Тъй като тразодон е много слаб инхибитор на обратния захват на норадреналина и не модифицира реакцията на кръвното налягане към тирамин, не се очаква да повлияе върху хипотензивното действие на гуанетидиновите съединения. Изследвания върху лабораторни животни, обаче, сочат, че тразодон може да възпрепятства повечето от остриите ефекти на клонидин. По отношение на други видове лекарства за лечение на високо кръвно налягане трябва да се отчита възможността за потенциране, макар да не се съобщава за клинични взаимодействия.

Нежеланите ефекти могат да бъдат по-чести, когато тразодон се приема съпътстващо с продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Съобщава се за промени в протромбиновото време при пациенти, приемащи съпътстващо тразодон и варфарин.

Съпътстващият прием с тразодон може да причини повишаване на серумните нива на дигоксин или фенитоин. При тази пациенти е необходимо проследяване на серумните нива.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Неголям обем данни за бременни жени (под 200 случая на бременност), приемащи тразодон, не показват нежелани ефекти на тразодон върху бременността или фетална/неонатална токсичност. Липсват други епидемиологични данни. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, развитието на ембриона/плода, раждането или постнаталното развитие при терапевтични дози (вж. точка 5.3).

Необходимо е внимание при предписването на Тритико XR при бременни жени. Когато Тритико XR се приема до раждането, новородените трябва да се наблюдават за появата на симптоми на отнемане.

##### Кърмене

Ограничените данни показват, че тразодон се екскретира в кърмата при хора в ниска степен, но нивата на активните метаболити не са известни. Поради ограничените данни, трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или продължи/преустанови терапията с Тритико XR, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Тритико XR за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тритико XR има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да внимават при шофиране или работа с машини, докато се уверят, че не изпитват сънливост, седация, замаяност, объркване или замъглено зрение.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Съобщава се за случаи на суицидни мисли и суицидно поведение по време на лечение с тразодон или скоро след спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Следните симптоми, някои от които често се съобщават при случаи на нелекувана депресия, се наблюдават и при пациенти, подложени на терапия с тразодон.



MedDRA – база данни на системно-органи класове	Неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Дискразия на кръвта (включително агранулоцитоза, тромбоцитопения, еозинофилия, левкопения и анемия)
Нарушения на имунната система	Алергични реакции
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипонатриемия <sup>1</sup> , загуба на тегло, анорексия, повишен апетит
Психични нарушения	Суицидни мисли или суицидно поведение (вж. точка 4.4), състояния на объркване, безсъние, дезориентация, мания, тревожност, нервност, възбудимост (много рядко влошаваща се до делириум), налудност, агресивни реакции, халюцинации, кошмари, понижаване на либидото, синдром на отнемане
Нарушения на нервната система	Серотонинов синдром, конвулсии, невролептичен злокачествен синдром, замаяност, виене на свят, главоболие, сънливост <sup>2</sup> , безпокойство, понижена бдителност, тремор, замъглено зрение, нарушения на паметта, миоклонус, изразена афазия, парестезия, дистония, промяна на вкуса
Сърдечни нарушения	Сърдечна аритмия <sup>3</sup> (включително Torsade de Pointes, палпитации, преждевременни вентрикуларни контракции, вентрикуларни куплети, вентрикуларна тахикардия, брадикардия, тахикардия, ЕКГ абнормалности (удължаване на QT)
Съдови нарушения	Ортостатична хипотония, хипертония, припадъци
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назална конгестия, затруднено дишане
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, повръщане, сухота в устата, запек, диария, диспепсия, стомашна болка, гастроентерити, увеличено слюноотделяне, паралитичен илеус
Хепатобилиарни нарушения	Нарушения на чернодробната функция (включително жълтеница и хепатоцелуларни увреждания) <sup>4</sup> , интрахепатална холестаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив, пруритус, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в крайниците, болки в гърба, миалгия, ставни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушения при уриниране, уринарна инконтиненция, задържане на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Приапизъм (вж. точка 4.4)



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Слабост, оток, грипозни симптоми, умора, болка в гръдния кош, треска
Изследвания	Повишаване на чернодробните ензими

<sup>1</sup> Флуидният и електролитният статус трябва да бъдат следени при симптоматични пациенти.

<sup>2</sup> Тритико XR е антидепресант със седативни свойства, може да причини сънливост през първите дни, обикновено изчезващи в процеса на лечението.

<sup>3</sup> Проучвания върху животни показват, че тразодон е по-малко кардиотоксичен от трицикличните антидепресанти и клиничните проучвания предполагат, че е по-малко вероятно лекарството да причини сърдечна аритмия при човека. Клиничните проучвания при пациенти със сърдечни заболявания показват, че тразодон може да причини аритмия при някои пациенти от тази популация.

<sup>4</sup> Рядко се съобщава за нежелани ефекти върху чернодробната функция, понякога тежки. Ако такива реакции се появят, употребата на Тритико XR трябва незабавно да се прекрати.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

### Признаци на токсичност

Най-често съобщаваните реакции при предозиране са сънливост, световъртеж, гадене и повръщане.

Докладвани са и по-сериозни случаи като кома, тахикардия, хипотония, хипонатриемия, конвулсии и респираторна недостатъчност. Сърдечните симптоми може да включват брадикардия, удължаване на QT и Torsade de Pointes. Симптомите се проявяват до 24 часа или повече след предозиране.

Свърхдоза тразодон в комбинация с други антидепресанти могат да причинят серотонинов синдром.

### Действия

Няма специфичен антидот за тразодон. Препоръчва се активен въглен при възрастни, погълнали повече от 1 g тразодон или деца, погълнали повече от 150 mg тразодон до 1 час след приема. Алтернативно, на възрастните може да се направи стомашна промивка до 1 час от поглъщането на потенциално животозастрашаваща свърхдоза.

Необходимо е наблюдение най-малко 6 часа след поглъщането (или 12 часа, ако е взета форма с удължено освобождаване). Следи се кръвното налягане, пулсът и индексът по Glasgow Coma Scale (GCS). Следи се кислородната сатурация, ако GCS е нисък. Сърдечен мониторинг е целесъобразен при симптоматични пациенти.

Единични кратки конвулсии не изискват лечение. Честите или продължителни конвулсии се овладяват с интравенозен диазепам (0,1-0,3 mg/kg телесно тегло) или лоразепам (4 mg при възрастни и 0,05 mg/kg при деца). Ако тези мерки не са успешни, може да се приложи интравенозна инфузия на фенитоин. Дава се кислород и се коригира киселинната база и метаболитните нарушения, ако е необходимо.

Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо в случай на хипотензия и предозиране. Ако острата хипотензия не отшумява може да се приложат инотропни агенти, например допамин или добутамин.





## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: психоаналептици, други антидепресанти, АТС код: N06AX05

Тразодон е триазолопиридинов дериват, ефективен при лечението на депресивни разстройства, включително депресия, придружена от безпокойство и нарушения в съня и се характеризира с бързо начало на действие /около седмица/.

Тразодон е инхибитор на обратното захващане на серотонина и е антагонист на 5HT 2A и 2C рецептори, чиято активация обикновено се свързва с безсъние, безпокойство, психомоторни промени и промени в сексуалната функция.

Тразодон не е противопоказан при глаукома и заболявания на отделителната система, не води до екстрапирамидални ефекти и не потенцира адренергичната трансмисия, защото няма антихолинергично действие и не предизвиква типичните ефекти на трицикличните антидепресанти върху сърдечната функция.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

В таблицата по-долу са показани фармакокинетичните параметри на тразодон с удължено освобождаване след еднократно приемане на 75 mg, 150 mg и 300 mg и след многократно приемане на 300 mg (веднъж дневно до достигане на стабилни състояния).

Дозата от 75 mg съответства на половин таблетка от 150 mg.

	75 mg (еднократна доза)	150 mg (еднократна доза)	300 mg (еднократна доза)		300 mg (многократно доза)
C <sub>max</sub> * (ng/mL)	294 (71,4)	531 (143)	1179 (583)	C <sub>max,ss</sub> * (ng/mL)	1812 (620)
AUC <sub>0-∞</sub> * (h*ng/mL)	8658 (2833)	16388 (5419)	30983 (12522)	AUC <sub>ss</sub> * (h*ng/mL)	29131 (9931)
T <sub>max</sub> ** ** (h)	8,00 (2,00-30,0)	6,00 (2,00-30,0)	7,00 (2,00-14,0)	T <sub>max</sub> ** (h)	8,00 (3,00-16,0)

\* средна стойност (стандартно отклонение); \*\* средна стойност (интервал)

C<sub>max</sub> - максимална плазмена концентрация; C<sub>max,ss</sub> - максимална плазмена концентрация при стабилно състояние; AUC<sub>0-∞</sub> - площта под кривата от време 0 екстраполирана до безкрайност; AUC<sub>ss</sub> - площта под кривата при стабилно състояние; T<sub>max</sub> - времето за достигане на максимална концентрация.

*In vitro* изследвания с човешки чернодробни микросоми показват, че тразодон се метаболизира основно от цитохром P450 3A4 (CYP3A4).

След първото приемане, времето на полуживот на тразодон с удължено освобождаване е приблизително между 10 и 13 часа.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

**Остра токсичност:** LD<sub>50</sub> на тразодон приет перорално е 610 mg/kg при мишки, 486 mg/kg при плъхове и 560 mg/kg при зайци. Наблюдаваните ефекти са: сънливост, слюноотделяне, птозис на клепачите и клонични гърчове.

**Хронична токсичност:** субхронични проучвания са проведени при плъхове, зайци и кучета, а хроничните върху плъхове, кучета и маймуни. Приложената перорално доза варира между 15 и 450 mg/kg/дневно при плъхове, 15 и 100 mg/kg/дневно при зайци, 3 и 100 mg/kg/дневно при кучета и 20-80 mg/kg/дневно при маймуни. В проучванията при плъхове, лечението причинило хипертрофия на хепатоцитите и гладкия ендоплазмен ретикулум с последваща хепатомегалия. Този ефект е резултат от детоксикиращия механизъм и не би могъл да бъде интерпретиран като патологичен ефект. Освен това леталната доза също поражда ефекти, вече наблюдавани при проучванията за остра токсичност. Съответната доза/нива на ненаблюдавани нежелани лекарствени реакции /NOEL са 30 mg/kg/дневно. При зайци са наблюдавани само ефектите на депресантите върху ЦНС, със съответен NOEL от 50 mg/kg/дневно. При кучета, симптомите, вече наблюдавани при остра интоксикация, се влошават при повторение на дозата, а съответния NOEL е 10 mg/kg/дневно. Маймуните имат по-голяма резистентност от кучетата и проявяват само фармакодинамични промени. NOEL е 20 mg/kg/дневно.

**Репродуктивна токсичност:** Не са наблюдавани ефекти върху фертилността при плъхове при дози до 300 mg/kg/ден. Проучвания за тератогенност при плъхове показват повишаване на ембриолеталните ефекти само при дози, които са токсични за майчиния организъм (300-450 mg/kg/ден). При плъхове ембриолетални ефекти и редки случаи на вродени аномалии са наблюдавани само при токсични за майките дози (150-450 mg/kg/ден). Липсата на директен ефект върху ембриона се потвърждава от проучвания, провеждани при плъхове с цел проследяване на преминаването на тразодон през плацентата: само незначителни концентрации от лекарството се откриват в ембрионалните тъкани и околоплодните води. Пери- и постнатални проучвания при плъхове показват само намаляване на нарастването на теглото на малките при дози над 30 mg/kg/ден.

**Мутагенност:** *In vitro* проучвания върху мутагенността (в бактериални клетки, V77 клетки от китайски хамстери, миши лимфоцити, хромозомни аберации в CHO, CHL/IU клетки и човешки лимфоцити) и *in vivo* изследвания върху мутагенността (микронуклеарен тест при мишки и анализ на хромозоми в метафаза при плъхове) не показват мутагенен ефект.

**Канцерогенен потенциал:** Проучванията при мишки и плъхове не показват потенциален риск от тумори.

**Антигенност:** Тразодон не показва антигенна активност.

**Кардиотоксичност:** Съречносъдовите ефекти на тразодон са проучвани при плъхове, морски свинчета, котки и кучета. Лекарството показва почти пълна липса на кардиотоксичност, тъй като не са наблюдавани промени в ECG записите при нехипотензивни дози.

**Хормонални ефекти:** Еднократни дози над 20 mg/kg/ден, приемани интраперитонеално от женски плъхове, причиняват леко повишаване на пролактина. Този ефект изчезва с продължителния прием с диетата.

**Лекарствена зависимост:** Две проучвания, проведени при плъхове, изключват възможността за лекарствена зависимост.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Тритико XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване

*Ядро:* Контрамид гранулиран (прежелатинизирано модифицирано нишесте), Хипромелоза, Силициев диоксид, колоиден безводен, натриев стеарилфумарат

*Филмово покритие:* Опадрай II жълт (поливинилов алкохол - частично хидролизиран), титанов диоксид, макрогол/ПЕГ 3350, талк, жълт железен оксид, червен железен оксид

#### Тритико XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване

*Ядро:* Контрамид гранулиран (прежелатинизирано модифицирано нишесте), Хипромелоза, Силициев диоксид, колоиден безводен, натриев стеарилфумарат

*Филмово покритие:* Опадрай II розов (поливинилов алкохол - частично хидролизиран), титанов диоксид, макрогол/ПЕГ 3350, талк, жълт железен оксид, червен железен оксид.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

#### Първична опаковка

Таблетките са опаковани в PVC/PVDC/алуминиеви блистери.

#### Вторична опаковка

Тритико XR 150 mg и Тритико XR 300 mg се предлагат в кутии, съдържащи 10, 14, 20, 28 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Анджелини Фарма България ЕООД  
ул. "Никола Тесла" № 3,  
бл. Бизнес Център БСР София 1, ет. 4, офис 401,  
София 1574, България  
Тел.: + 359 2 975 13 95



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Trittico XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване - 20130121

Trittico XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване - 20130122

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 март 2013 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 28 март 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2024

