

2009-07-09

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITTICO CR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera: 150 mg chlorowodoru trazodonu (*Trazodoni hydrochloridum*)

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu, z nacięciami ułatwiającymi podział na 3 równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zaburzenia depresyjne o różnej etiologii, w tym depresja przebiegająca z lękiem.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy TRITTICO C stosuje się wyłącznie u pacjentów dorosłych.

Pacjenci dorośli:

75 – 150 mg/ dobę w jednej dawce wieczorem przed snem.

Dawkę można stopniowo zwiększać do 300 mg/ dobę w dwóch dawkach podzielonych.

W przypadku hospitalizacji dawkę można dalej zwiększać do 600 mg/ dobę w dawkach podzielonych.

Pacjenci wyniszczeni oraz w wieku podeszłym:

Leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej 100 mg, podanej w jednej dawce wieczorem przed snem.

Dawkę można następnie zwiększać stopniowo zgodnie z zaleceniami lekarza, w zależności od rozwoju obrazu klinicznego. Mało prawdopodobne jest wystąpienie konieczności zwiększenia dawki powyżej 300 mg/ dobę.

Tabletki TRITTICO CR są podzielne na trzy części, co ułatwia indywidualne dobranie dawki produktu leczniczego w zależności od nasilenia choroby, masy ciała, wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Zaleca się rozpocząć leczenie od podania wieczornej dawki. W razie potrzeby dawkę produktu leczniczego można stopniowo zwiększać zgodnie z zaleceniami lekarza.

Produkt leczniczy należy przyjmować doustnie po posiłku, a leczenie powinno trwać co najmniej miesiąc.

Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać mniejsze dawki, w zależności od indywidualnej skuteczności i tolerancji. Zaleca się w tych przypadkach rozpocząć leczenie od najmniejszych dawek produktu leczniczego.

Celem łatwiejszego dawkowania, dostępny jest również produkt leczniczy TRITTICO CR 75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Dzieci i młodzież do lat 18:

Produktu leczniczego TRITTICO CR nie należy stosować u pacjentów w wieku poniżej 18. lat.

4.3. Przeciwwskazania

Produkt leczniczy TRITTICO CR jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stosowanie TRITTICO CR jest przeciwwskazane w kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie u dzieci i młodzieży do lat 18.:

Produktu leczniczego TRITTICO CR nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18. lat. Badanie kliniczne z udziałem pacjentów w tej grupie wiekowej wykazało, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych częściej niż w przypadku placebo prowadziło do myśli i zachowań samobójczych oraz wrogości (agresywność, negacja, złość). Ponadto nie prowadzono długoterminowych badań, dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych pod kątem ich wpływu na wzrost, dojrzewanie oraz rozwój procesów poznawczych i behawioralnych.

Produkt leczniczy TRITTICO CR należy stosować ostrożnie i pod staranną kontrolą u pacjentów z chorobami wątroby, nerek lub serca, a zwłaszcza z zaburzeniami przewodnictwa, blokiem przedsionkowo-komorowym każdego stopnia oraz po przebytych zawale mięśnia sercowego.

Wprawdzie trazodon nie oddziałuje na mięsień sercowy w sposób charakterystyczny dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jednak jego działanie α -adrenolityczne może spowodować bradykardię i hipotonię, zwłaszcza ortostatyczną, w tym z towarzyszącą tachykardią wyrównawczą. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących jednocześnie z trazodonem leki hipotensyjne może zachodzić konieczność zmniejszenia ich dawki.

Szczególną ostrożność należy zachować, stosując trazodon u pacjentów z padaczką, zwłaszcza należy unikać gwałtownego zwiększania lub zmniejszania dawki.

Podczas leczenia trazodonem mogą sporadycznie wystąpić zaburzenia hematologiczne, takie jak agranulocytoza, małopłytkowość i niedokrwistość. Rzadko donoszono o zaburzeniach czynności wątroby, niekiedy poważnych, takich jak żółtaczka i uszkodzenie komórek wątrobowych. W takich przypadkach trazodon należy niezwłocznie odstawić (patrz punkt 4.8).

Stopniowe zwiększanie dobowej dawki leku, aż do maksymalnej zalecanej, zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Tabletki TRITTICO CR zawierają sacharozę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą oraz stosujących dietę niskokaloryczną.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy - izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego TRITTICO CR.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest trazodon, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Trazodon może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe oraz wziewnych środków znieczulających, jednak brak jest doniesień o działaniach niepożądanych wywołanych jednoczesnym ich podaniem z trazodonem.

Produkt leczniczy jest dobrze tolerowany przez pacjentów ze schizofrenią leczonych pochodnymi fenotiazyny, a także przez pacjentów z rozpoznaną chorobą Parkinsona, otrzymujących lewodopę.

Trazodon może nasilać działanie alkoholu, barbituranów oraz innych leków działających hamująco na czynność OUN.

Sporadycznie obserwowano interakcje między trazodonem a inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), w związku z czym nie zaleca się jednoczesnego podawania tych leków oraz stosowania trazodonu w ciągu dwóch tygodni od odstawienia IMAO. Nie zaleca się także podawania IMAO przez okres tygodnia po odstawieniu trazodonu.

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują, że trazodon może znacznie osłabiać działanie klonidyny.

Pomimo tego, że nie są znane doniesienia dotyczące interakcji trazodonu z lekami hipotensyjnymi, należy wziąć pod uwagę ewentualny wpływ trazodonu na ich działanie.

Istnieją doniesienia o zwiększeniu stężenia digoksyny i fenytoiny w surowicy krwi u pacjentów otrzymujących równocześnie trazodon.

Badania *in vitro*, dotyczące metabolizmu leku, wykazały potencjalną możliwość interakcji między trazodonem a inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol, ritonawir i indinawir. Zachodzi

prawdopodobieństwo, że także *in vivo* leki te mogą powodować zwiększenie stężenia trazodonu w osoczu, co stwarza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku jednoczesnego stosowania trazodonu i leków silnie hamujących aktywność CYP3A4 należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu.

Stosowanie karbamazepiny równocześnie z trazodonem zmniejsza jego stężenie w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania obu tych leków należy dokładnie monitorować stan kliniczny pacjenta pod kątem ewentualnego zwiększenia dawki trazodonu.

Jeśli lek jest stosowany z preparatami dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą ulec nasileniu działania niepożądane wywołane przez trazodon.

4.6. Ciąża lub laktacja

Nie prowadzono odpowiednich badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania trazodonu u kobiet w ciąży.

Nie jest wskazane stosowanie preparatu w I trymestrze ciąży, natomiast w pozostałym okresie ciąży dopuszcza się jego podawanie jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Trazodon przenika w niewielkich ilościach do mleka, dlatego decyzja o stosowaniu leku w okresie karmienia piersią powinno uwzględniać potencjalne zagrożenia dla dziecka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podobnie jak inne produkty lecznicze działające na OUN, trazodon może upośledzać sprawność psychofizyczną. Należy poinformować pacjenta, że preparat może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zamieszczono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	często ($\geq 1\%$ do $< 10\%$)	niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$)	rzadko ($\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$)	bardzo rzadko ($< 0,01\%$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia serca			bradykardia, tachykardia	uczucie nierównego bicia serca
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia o łagodnym przebiegu	trombocytopenia, neutropenia, anemia	
Zaburzenia układu nerwowego	senność, zawroty głowy, bóle głowy	zmniejszenie koncentracji	drżenie	zespół serotoninowy, drgawki
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, suchość w jamie ustnej	wymioty, biegunka, zaparcia		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zaburzony apetyt	zaburzenia masy ciała	hiponatremia – objawowi chorzy z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej powinni być ściśle kontrolowani
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia,		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie, osłabienie		Interakcje lekowe	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			priapizm – chorym z tym zaburzeniem należy natychmiast odstawić lek	
Zaburzenia psychiczne		bezsenna, splątanie		zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia trazodonem, a także w krótkim czasie po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).

Donoszono o pojedynczych przypadkach wystąpienia zaburzeń psychicznych, jednak ich związek przyczynowy z podawaniem trazodonu nie został jednoznacznie ustalony.

4.9. Przedawkowanie

Najczęstszymi objawami przedawkowania trazodonu są senność, zawroty głowy i wymioty.

W najcięższych przypadkach obserwowano zaburzenia oddychania, utratę świadomości, drgawki, zmiany w zapisie EKG.

W przypadku przedawkowania należy jak najszybciej opróżnić żołądek pacjenta poprzez sprowokowanie wymiotów lub płukanie żołądka, a następnie zastosować leczenie objawowe z uzupełnieniem płynów ustrojowych. Nie jest znane specyficzne antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX05

Trazodon jest pochodną triazolopirydyny stosowaną w leczeniu zaburzeń depresyjnych, w tym depresji przebiegającej z lękiem i zaburzeniami snu. Działanie terapeutyczne produktu leczniczego ujawnia się już po ok. tygodniu stosowania.

Trazodon jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonistą receptorów

5-HT₂, których pobudzenie prowadzi zazwyczaj do bezsenności, lęku, pobudzenia psychoruchowego i zaburzeń sfery seksualnej.

W przeciwieństwie do innych leków psychotropowych trazodon może być stosowany u pacjentów z jaskrą i zaburzeniami układu moczowego. Ponadto trazodon nie wywiera działania pozapiramidowego, nie nasila przekaźnictwa adrenergicznego, a także jest pozbawiony działania cholinolitycznego, dzięki czemu nie działa na mięsień sercowy w sposób typowy dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) wynosi około 0,7 µg/ml; jest ono osiągane po 4 godzinach, przy czym wartość AUC wynosi około 8 µg/ml h⁻¹. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 150 mg trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu C_{max} , wynoszące około 1,2 µg/ml, jest osiągane po 4 godzinach od podania. Okres półtrwania leku wynosi około 12 godzin, a wartość AUC około 18 µg/ml/h.

Badania *in vitro* na mikrosomach wątroby człowieka wykazały, że trazodon jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450.

Trazodon wydalą się głównie z moczem w postaci metabolitów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym. LD₅₀ trazodonu po podaniu doustnym wynosiła u myszy 610 mg/kg mc., u szczura - 486 mg/kg mc., a u królika - 560 mg/kg mc. Po podaniu dużych dawek leku obserwowano działanie sedatywne, nadmierne wydzielanie śliny, opadanie powiek i drgawki kloniczne.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym. Badania toksyczności podostrej trazodonu przeprowadzono na szczurach, królikach i psach, a badania nad toksycznością przewlekłą - na szczurach, psach i małpach. Lek podawano doustnie w następujących dawkach: szczurom - od 15 do 450 mg/kg mc./dobę, królikom - od 15 do 100 mg/kg mc./dobę, psom - od 3 do 100 mg/kg mc./dobę oraz małpom - od 20 do 80 mg/kg mc./dobę. W badaniach na szczurach stwierdzono występowanie przerostu komórek wątrobowych oraz gładkiej siateczki endoplazmatycznej, czego następstwem było powiększenie wątroby. Działanie to było efektem nasilenia procesów metabolicznych i nie może być interpretowane jako zdarzenie patologiczne. Dawki śmiertelne powodowały ponadto działania obserwowane także w badaniach toksyczności ostrej. Maksymalna dawka, po której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (No Observed Adverse Effect Level = NOAEL), wynosiła 30 mg/kg mc./dobę. W badaniach na królikach obserwowano jedynie działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy ze względną wartością NOAEL wynoszącą 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach na psach objawy obserwowane po zatruciu ostrym nasilały się po wielokrotnym przyjmowaniu trazodonu, a wartość NOAEL wynosiła 10 mg/kg mc./dobę. U małp działanie toksyczne leku było słabiej zaznaczone niż u psów, stwierdzono jedynie zaburzenia wynikające z profilu farmakodynamicznego leku. Wartość NOAEL wynosiła 20 mg/kg mc./dobę.

Działanie toksyczne na reprodukcję i rozwój potomstwa. Nie obserwowano wpływu trazodonu w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę na płodność szczurów. Badania działania teratogenne przeprowadzone na szczurach wykazały zwiększony odsetek przypadków obumarcia zarodka po stosowaniu dawek toksycznych dla matki (300 – 450 mg/kg mc./dobę). Także w badaniach na królikach obserwowano zwiększenie liczby przypadków obumarcia zarodka i rzadkie przypadki wad rozwojowych po podaniu dawek toksycznych dla matki (210 – 450 mg/kg mc./dobę). W badaniach transportu łożyskowego trazodonu u szczurów wykazano brak bezpośredniego działania toksycznego na zarodki, gdyż trazodon przenikał przez barierę łożyskową jedynie w minimalnym stopniu, osiągając nieistotne stężenia w tkankach zarodka i w płynie owodniowym. Badania okołoporodowe

przeprowadzone na szczurach wykazały jedynie zmniejszenie masy ciała noworodków po podaniu dawek powyżej 30 mg/kg mc./dobę.

Mutagenność. Przeprowadzone badania *in vitro* (testy na komórkach bakteryjnych, komórkach V77 chomika chińskiego, mysich komórkach chłoniaka, testy aberracji chromosomowych na komórkach CHO, CHL/ IU i na ludzkich limfocytach) oraz badania *in vivo* (test mikrojąderkowy u myszy oraz analiza metafazy chromosomowej u szczura) nie wykazały działania mutagennego trazodonu.

Rakotwórczość. Badania przeprowadzone na myszach i szczurach nie wykazały potencjalnego ryzyka powstawania guzów nowotworowych.

Właściwości antygenowe. Trazodon nie ma właściwości antygenowych.

Działanie kardiotoksyczne. Wpływ trazodonu na układ sercowo-naczyniowy badano na szczurach, świnkach morskich, kotach i psach. Lek wykazywał niemal całkowity brak działania kardiotoksycznego – nie stwierdzono żadnych zaburzeń zapisu elektrokardiograficznego po podawaniu w dawkach nie wywołujących hipotonii.

Wpływ na czynność układu hormonalnego. Dootrzewnowe podanie trazodonu w dawkach pojedynczych powyżej 20 mg/kg mc. prowadziło u samic szczurów do łagodnego zwiększenia stężenia prolaktyny. Działanie to ustępowało przy długotrwałym podawaniu leku z paszą.

Uzależnienie od leku. W dwóch badaniach przeprowadzonych na szczurach wykluczono jakiegokolwiek ryzyko powstania uzależnienia.

Brak przedklinicznych danych istotnych dla lekarza przepisującego lek, które nie byłyby wymienione w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, powidon, wosk Carnauba, magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednio:

Blister Al/ PVC zawierający 10 lub 20 tabletek.

Opakowanie zewnętrzne:

Kartonowe pudełko zawierające : 20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (1 blister po 20 tabletek lub 2 blistry po 10 tabletek) oraz 60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (6 blistrów po 10 tabletek).

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań. Linie podziału tabletki umożliwiają stopniowe zwiększanie dawki produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami lekarza.

6. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.
Viale Amelia 70
00181 Rzym, Włochy.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9187

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

21.01.2002/11.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.01.2002

09.01.2004

05.04.2004

11.12.2008

2009 -10- 0 2

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15