

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRITTICO XR, 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

TRITTICO XR, 300 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

TRITTICO XR, 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg chlorowodoru trazodonu (*Trazodoni hydrochloridum*), co odpowiada 136,6 mg trazodonu.

TRITTICO XR, 300 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg chlorowodoru trazodonu (*Trazodoni hydrochloridum*), co odpowiada 273,2 mg trazodonu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

TRITTICO XR 150 mg: żółtawobeżowa tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu z linią podziału na obu stronach ułatwiającą podział na 2 równe dawki.

TRITTICO XR 300 mg: beżowopomarańczowa tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu z linią podziału na obu stronach ułatwiającą podział na 2 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

Tabletki z zaznaczoną linią podziału można dzielić na 2 równe dawki, aby umożliwić stopniowe zwiększanie dawki produktu leczniczego Trittico XR.

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Początkowa dawka dobowe 150 mg może być zwiększana o 75 mg na dobę (połowa tabletki 150 mg) w odstępach co 3 dni (co oznacza, że np. czwartego dnia leczenia dawka wynosi 225 mg na dobę), aż do maksymalnej dawki dobowej 300 mg.

W przypadku pacjentów z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych we wstępnej fazie leczenia początkowa dawka dobowe może być zmniejszona do 75 mg (połowa tabletki 150 mg), a

następnie stopniowo zwiększana w odstępach co 3 dni o 75 mg na dobę (połowa tabletki 150 mg), aż do maksymalnej dawki dobowej 300 mg.

Lekarz w celu uzyskania pełnej odpowiedzi terapeutycznej może zdecydować - w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie – o zastosowaniu niższej niż 300 mg dawki trazodonu. Nie badano skuteczności Trittico XR w utrzymywaniu remisji.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować trazodonu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w podeszłym wieku lub u pacjentów wyniszczonych wynosi 75 mg na dobę w dawce pojedynczej, podanej wieczorem przed snem (patrz punkt 4.4). Dawkę można stopniowo zwiększać pod kontrolą lekarską w zależności od tolerancji i skuteczności, tak jak opisano powyżej.

#### *Niewydolność wątroby*

Trazodon podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu (patrz punkt 5.2), jego stosowanie może się także wiązać z działaniem hepatotoksycznym (patrz punkty 4.4 i 4.8). Z tych powodów należy zachować ostrożność, przepisując go pacjentom z niewydolnością wątroby, zwłaszcza w przypadkach ciężkiej niewydolności. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie czynności wątroby.

#### *Niewydolność nerek*

Zazwyczaj nie ma konieczności dostosowania dawki, jednak należy zachować ostrożność, przepisując lek pacjentom z ciężką niewydolnością nerek (patrz też punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Tabletki należy zawsze stosować raz na dobę, wieczorem lub tuż przed snem, na pusty żołądek, popijając szklanką wody. Aby zapewnić przedłużone uwalnianie tabletek, nie należy ich kruszyć ani żuć.

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów będących pod wpływem alkoholu lub leków nasennych.
- Ostry zawał mięśnia sercowego.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### **Dzieci i młodzież do lat 18**

Nie należy stosować trazodonu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Badanie kliniczne z udziałem pacjentów w tej grupie wiekowej wykazało, że stosowanie leków przeciwdepresyjnych częściej niż 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.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

U pacjentów w podeszłym wieku może częściej wystąpić hipotonia ortostatyczna, senność lub inne skutki działania cholinolitycznego trazodonu. Podczas jednoczesnego stosowania trazodonu z lekami psychotropowymi lub obniżającymi ciśnienie tętnicze należy uwzględnić możliwość nasilonego działania tych leków. Również obecność czynników ryzyka, takich jak np. choroba współistniejąca, może zaostrzać wymienione powyżej działania trazodonu. W związku z tym należy poinformować

pacjentów (oraz ich opiekunów) o możliwości wystąpienia takich reakcji i uważnie obserwować, czy nie pojawiają się po rozpoczęciu leczenia, jak i po zwiększeniu dawki.

### **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 można nie uzyskać poprawy w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy przez ten czas poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

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 po zmianie 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, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Aby ograniczyć ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych, szczególnie na początku leczenia, należy przepisywać pacjentowi podczas wizyty jedynie ograniczone ilości trazodonu.

Zaleca się ostrożne dawkowanie i regularną kontrolę u pacjentów z:

- padaczką, zwłaszcza należy unikać gwałtownego zwiększania lub zmniejszania dawki;
- niewydolnością wątroby lub nerek, zwłaszcza ciężką;
- chorobami serca, takimi jak dusznica bolesna, zaburzenia przewodnictwa lub blok przedsionkowo-komorowy różnego stopnia, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego;
- nadczynnością gruczołu tarczowego;
- zaburzeniami oddawania moczu, takimi jak rozrost gruczołu krokowego, pomimo że trazodon wywiera jedynie nieznaczne działanie cholinolityczne;
- ostrą jaskrą z wąskim kątem, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, pomimo że trazodon wywiera tylko nieznaczne działanie cholinolityczne.

Leczenie trazodonem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi żółtaczką.

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych u pacjentów ze schizofrenią lub innymi chorobami psychicznymi może prowadzić do nasilenia objawów psychicznych. Mogą nasilać się myśli paranoidalne. Podczas leczenia trazodonem pacjentów z psychozą maniakalno-depresyjną epizod depresyjny może przejść w epizod manii. W takim przypadku trazodon należy odstawić.

Odnotowano interakcje w postaci wystąpienia zespołu serotoniny lub złośliwego zespołu neuroleptycznego podczas jednoczesnego stosowania innych substancji o działaniu serotonergicznym, w tym innych leków przeciwdepresyjnych (m.in. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, selektywnych i nieselektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, inhibitorów monoaminoooksydazy) oraz leków neuroleptycznych. Donoszono też o przypadkach złośliwego zespołu neuroleptycznego zakończonych zgonem w następstwie jednoczesnego stosowania neuroleptyków, dla których zespół ten jest znanym możliwym działaniem niepożądanym. Dalsze informacje – patrz punkty 4.5 i 4.8.

Ponieważ agranulocytoza może klinicznie przejawiać się objawami grypopodobnymi, bólem gardła i gorączką, zaleca się w razie wystąpienia takich objawów wykonać badanie morfologii krwi.

U pacjentów stosujących trazodon odnotowano hipotonię, włącznie z hipotonią ortostatyczną i omdleniami. Podczas jednoczesnego stosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze i trazodonu może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki leku hipotensyjnego.

Zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących leki serotoninerгіczne, takie jak trazodon, jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi i (lub) przeciwplatekowymi oraz u pacjentów ze znaną skłonnością do krwawień.

Kończąc leczenie trazodonem, zwłaszcza stosowanym długotrwale, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki aż do całkowitego odstawienia leku, aby zminimalizować wystąpienie objawów odstawienia w postaci nudności, bólu głowy i złego samopoczucia.

Brak dowodów na uzależniające działanie chlorowodoru trazodonu.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, bardzo rzadko odnotowano wydłużenie odstępu QT po stosowaniu trazodonu. Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy trazodon jest stosowany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT. Należy zachować ostrożność, stosując trazodon u pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami krążenia, w tym z chorobami związanymi z wydłużeniem odstępu QT.

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie trazodonu w surowicy. Dalsze informacje – patrz punkt 4.5.

Tak jak w przypadku innych leków alfa-adrenolitycznych, trazodon bardzo rzadko wiązano z występowaniem priapizmu. Priapizm można leczyć, wstrzykując do ciała jamistych penisa lek alfa-adrenomimetyczny, np. adrenalinę lub metaraminol. Znane są doniesienia o priapizmie spowodowanym stosowaniem trazodonu, co wymagało interwencji chirurgicznej lub prowadziło do trwałej dysfunkcji seksualnej. W razie podejrzenia takiego działania niepożądanego, należy niezwłocznie odstawić lek.

Stopniowe zwiększanie dobowej dawki leku, aż do maksymalnej zalecanej, zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Pacjenci powinni być leczeni najniższą skuteczną dawką leku i pozostawać pod systematyczną kontrolą lekarską mającą na celu ocenę skuteczności, a także konieczności kontynuowania leczenia.

#### **Wpływ na wyniki badania moczu**

W immunologicznych badaniach przesiewowych wykonywanych w celu wykrycia obecności narkotyków w moczu, reakcja metabolitu trazodonu meta-chlorofenylpiperazyny (m-CPP) o strukturze podobnej do metylenodioksymetamfenaminy (MDMA, ekstazy), może powodować fałszywie dodatnie wyniki dla amfetaminy. W takich przypadkach wyniku „dodatniego” nie należy uznawać za rozstrzygający. Wynik badania przesiewowego należy potwierdzić wykonując dodatkowe badanie metodą spektrometrii mas lub metodą chromatografii cieczowej – tandemowej spektrometrii mas (LC MS/MS)

#### **Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych**

##### **Sód**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ogólne:

Trazodon może nasilać działanie uspokajające leków przeciwpsychotycznych, nasennych, uspokajających, przeciwłękowych i przeciwhistaminowych; w takich przypadkach zaleca się zmniejszenie dawek stosowanych leków lub ich odstawienie, w zależności od indywidualnego obrazu klinicznego pacjenta

Metabolizm leków przeciwdepresyjnych zostaje przyspieszony w wyniku oddziaływania na wątrobę doustnych środków antykoncepcyjnych, fenytoiny, karbamazepiny i barbituranów. Cymetydyna i niektóre leki przeciwpsychotyczne hamują metabolizm leków przeciwdepresyjnych.

#### Inhibitory CYP3A4:

Badania *in vitro* dotyczące metabolizmu leków wykazały prawdopodobieństwo interakcji między trazodonem a inhibitorami CYP3A4, takimi jak erytromycyna, ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, indynawir i nefazodon. Jest prawdopodobne, że inhibitory CYP3A4 mogą znacznie zwiększać stężenie trazodonu w osoczu. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników potwierdzono, że stosowanie rytonawiru w dawce 200 mg dwa razy na dobę zwiększa ponad dwukrotnie stężenie trazodonu w osoczu, wywołując nudności, omdlenia i hipotonię. Jeśli trazodon jest stosowany jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4, należy rozważyć zmniejszenie dawki trazodonu.

Jeśli to jednak możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania trazodonu z silnymi inhibitorami CYP3A4.

#### Karbamazepina:

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny zmniejsza stężenie trazodonu w osoczu. Stosowanie karbamazepiny w dawce dobowej 400 mg prowadziło do zmniejszenia stężenia trazodonu i jego czynnego metabolitu m-chlorofenylopiperyazyny w osoczu, odpowiednio o 76% i 60%. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów w celu ustalenia, czy nie jest konieczne zwiększenie dawki trazodonu.

#### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne:

Należy unikać jednoczesnego stosowania ze względu na ryzyko interakcji. Możliwe jest wystąpienie zespołu serotoninowego i działań niepożądanych ze strony układu krążenia.

#### Fluoksetyna:

Rzadko informowano o zwiększeniu stężenia trazodonu w osoczu i działaniach niepożądanych podczas jednoczesnego stosowania z fluoksetyną, inhibitorem CYP1A2 i CYP2D6. Mechanizm tej interakcji farmakokinetycznej nie został w pełni poznany. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (zespołu serotoninowego).

#### Inhibitory monoaminooksydazy:

Znane są sporadyczne doniesienia o możliwych interakcjach trazodonu z inhibitorami monoaminooksydazy. Wprawdzie niektórzy lekarze stosują oba te leki w leczeniu skojarzonym, jednak nie zaleca się stosowania trazodonu podczas leczenia inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) ani w ciągu dwóch tygodni po jego zakończeniu. Nie zaleca się także stosowania IMAO przez okres tygodnia po odstawieniu trazodonu.

#### Pochodne fenotiazyny:

Obserwowano ciężką hipotonię ortostatyczną podczas jednoczesnego stosowania z pochodnymi fenotiazyny, np. chlorpromazyną, flufenazyną, lewomepromazyną lub perfenazyną.

#### Środki znieczulające i zwiotczające mięśnie szkieletowe:

Chlorowodorek trazodonu może nasilać działanie środków zwiotczających mięśnie szkieletowe oraz wziewnych środków znieczulających, należy więc zachować ostrożność przy ich jednoczesnym stosowaniu z trazodonem.

#### Alkohol:

Trazodon nasila działanie uspokajające alkoholu. Nie należy spożywać alkoholu podczas leczenia trazodonem.

Lewodopa:

Leki przeciwdepresyjne mogą przyspieszać metabolizm lewodopy.

Inne

Jednoczesne stosowanie trazodonu z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT może zwiększać ryzyko niemierności komorowych, w tym *torsade de pointes*. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków z trazodonem.

Ponieważ trazodon jest jedynie bardzo słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i nie wpływa na zmianę ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na tyraminę, nie jest prawdopodobne zaburzenie działania hipotensyjnego wywieranego przez związki podobne do guanetydyny. Jednak wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych sugerują, że trazodon może znacznie osłabiać działanie klonidyny.

Chociaż nie są znane doniesienia dotyczące interakcji klinicznych trazodonu z innymi lekami hipotensyjnymi, należy wziąć pod uwagę taką możliwość.

Działania niepożądane mogą wystąpić częściej, jeśli trazodon jest stosowany jednocześnie z preparatami dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki przeciwkrwotoczne: rzadko zgłaszano zmienione działanie przeciwzakrzepowe (wartości laboratoryjne i (lub) kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe) ze zwiększonym krwawieniem.

Istnieją doniesienia o zmianach wartości czasu protrombinowego u pacjentów leczonych jednocześnie trazodonem i warfaryną.

Jednoczesne stosowanie trazodonu może zwiększać stężenie digoksyny lub fenytoiny w surowicy. Należy rozważyć monitorowanie stężenia tych leków w surowicy pacjentów.

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane z badań na ograniczonej liczbie kobiet w ciąży (mniej niż 200) nie wskazują na niepożądane oddziaływanie trazodonu na przebieg ciąży lub zdrowie płodu i noworodka. W chwili obecnej nie są dostępne inne dane epidemiologiczne. Badania na zwierzętach nie wykazały pośredniego ani bezpośredniego szkodliwego wpływu dawek leczniczych trazodonu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu ani na poród lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży. Jeśli trazodon stosowano aż do porodu, należy obserwować noworodka pod kątem wystąpienia objawów odstawienia.

##### Karmienie piersią

Ograniczone dane wskazują, że trazodon przenika w niewielkich ilościach do mleka ludzkiego, jednak nie są znane ilości czynnego metabolitu przenikającego do mleka. Ze względu na niedostateczne dane należy podjąć decyzję dotyczącą dalszego karmienia piersią lub dalszego przyjmowania trazodonu, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia trazodonem dla matki.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Trazodon wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Pacjenci powinni zachować ostrożność i nie prowadzić samochodu ani nie obsługiwać maszyn dopóki nie upewnią się, że nie występuje u nich senność, uspokojenie, zawroty głowy, stany splątania lub nieostre widzenie.

#### 4.8. Działania niepożądane

Informowano o przypadkach występowania myśli i działań samobójczych podczas leczenia trazodonem lub w krótkim czasie po jego odstawieniu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych trazodonem odnotowano poniższe działania niepożądane, przy czym niektóre z nich występują często u pacjentów z nieleczoną depresją:

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieprawidłowe wyniki badań krwi (w tym agranulocytoza, trombocytopenia, eozynofilia, leukopenia i niedokrwistość)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia <sup>1</sup> , utrata masy ciała, jadłowstręt, zwiększone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	Myśli lub zachowania samobójcze <sup>2</sup> , stan splątania, bezsenność, dezorientacja, mania, lęk, nerwowość, pobudzenie (bardzo sporadycznie przechodzące w delirium), urojenia, zachowanie agresywne, omamy, koszmary senne, zmniejszenie libido, zespół odstawienia
Zaburzenia układu nerwowego	Zespół serotoninowy, drgawki, złośliwy zespół neuroleptyczny, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, ból głowy, senność <sup>3</sup> , niepokój (głównie ruchowy), osłabienie czujności, drżenie, nieostre widzenie, zaburzenia pamięci, drgawki kloniczne, afazja ekspresywna, parestezje, dystonia, zmiana smaku
Zaburzenia serca	Niemiarowości serca <sup>4</sup> (w tym <i>torsade de pointes</i> , palpacje, przedwczesne skurcze komorowe, pary pobudzeń komorowych, tachykardia komorowa), bradykardia, tachykardia, nieprawidłowe EKG (wydłużenie odstępu QT) <sup>2</sup>
Zaburzenia naczyniowe	Hipotonia ortostatyczna, nadciśnienie tętnicze, omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Uczucie zapchanego nosa, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, biegunka, niestrawność, ból brzucha, zapalenie żołądka i jelit, ślinotok, porażenna niedrożność jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby (w tym żółtaczka i uszkodzenia komórek wątroby) <sup>5</sup> , wewnątrzwątrobowy zastój żółci
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna, świąd, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyn, pleców, mięśni, stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Priapizm <sup>6</sup>
Zaburzenia ogólne i stany	Oslabienie, obrzęki, objawy grypopodobne, zmęczenie, ból w

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
w miejscu podania	klatce piersiowej, gorączka
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych

<sup>1</sup> U pacjentów z takimi objawami należy regularnie kontrolować poziom płynów i elektrolitów.

<sup>2</sup> Patrz także punkt 4.4.

<sup>3</sup> Trazodon jest lekiem przeciwdepresyjnym o działaniu uspokajającym, a senność - pojawiająca się w pierwszych dniach leczenia - zwykle ustępuje podczas dalszego stosowania.

<sup>4</sup> Badania na zwierzętach wykazały słabsze działanie kardi toksyczne trazodonu niż trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a badania kliniczne sugerują, że mniejsze jest prawdopodobieństwo wywołania niemierności serca u ludzi. Badania kliniczne z udziałem pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami serca wskazują, że trazodon może wywołać niemierności serca u niektórych pacjentów z tej populacji.

<sup>5</sup> Rzadko donoszono o zaburzeniach czynności wątroby, niekiedy ciężkich. W przypadku ich wystąpienia należy niezwłocznie odstawić trazodon.

<sup>6</sup> Patrz też punkt 4.4

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Objawy toksyczności:

Najczęściej objawy przedawkowania obejmują senność, zawroty głowy, nudności i wymioty. W cięższych przypadkach odnotowano śpiączkę, tachykardię, hipotonię, hiponatremię, drgawki i depresję oddechową. Objawy dotyczące serca mogą obejmować bradykardię, wydłużenie odstępu QT i *torsade de pointes*. Objawy mogą pojawić się w ciągu 24 godzin po przedawkowaniu lub później.

Przedawkowanie trazodonu w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi może spowodować zespół serotoninowy.

Postępowanie:

Nie jest znane *antidotum* swoiste dla trazodonu. Należy rozważyć podanie w ciągu godziny od przedawkowania węgla aktywowanego dorosłym, którzy przyjęli więcej niż 1 g trazodonu, oraz dzieciom, które przyjęły więcej niż 150 mg trazodonu. U dorosłych można zamiennie rozważyć płukanie żołądka w ciągu godziny od przyjęcia dawki potencjalnie zagrażającej życiu.

Należy obserwować pacjenta przez co najmniej 6 godzin po przedawkowaniu (lub 12 godzin, jeśli przyjęto produkt o przedłużonym uwalnianiu). Należy kontrolować ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca i ocenić poziom świadomości pacjenta przy użyciu skali Glasgow (GCS). Jeśli liczba punktów GCS jest zmniejszona, należy kontrolować nasycenie tlenem. Zaleca się monitorowanie czynności serca u pacjentów z objawami ze strony serca.



Pojedynczy, krótki napad drgawek nie wymaga leczenia. W razie częstych lub utrzymujących się drgawek należy podać dożylnie diazepam (0,1-0,3 mg/kg mc.) lub lorazepam (dorośli: 4 mg; dzieci: 0,5 mg/kg mc.). Jeśli te środki okażą się niewystarczające do powstrzymania drgawek, można podać dożylnie fenytoinę. Jeśli zajdzie taka potrzeba, należy podać tlen i wyrównać równowagę kwasowo-zasadową oraz zaburzenia metaboliczne.

W razie wystąpienia hipotonii i nadmiernej sedacji leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Jeśli nadal utrzymuje się ciężka hipotonia, należy rozważyć podanie leku o działaniu inotropowym, np. dopaminy lub dobutaminy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psychoanaleptyczne, przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX05.

Trazodon jest pochodną triazolopirydyny skuteczną w leczeniu zaburzeń depresyjnych, w tym depresji przebiegającej z lękiem i zaburzeniami snu. Jego działanie terapeutyczne ujawnia się już po około tygodniu leczenia.

Trazodon jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny oraz antagonistą receptorów 5-HT<sub>2</sub>, których aktywacja prowadzi zazwyczaj do bezsenności, lęku, pobudzenia psychoruchowego i zaburzeń sfery seksualnej.

W przeciwieństwie do innych psychotropowych leków 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

W poniższej tabeli umieszczono parametry farmakokinetyki trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu po pojedynczej dawce 75 mg, 150 mg i 300 mg, a także kinetykę stanu stabilnego po wielokrotnie stosowanej dawce 300 mg (1 raz na dobę aż do uzyskania stanu stabilnego)

	75 mg (pojedyncza dawka)	150 mg (pojedyncza dawka)	300mg (pojedyncza dawka)		300mg (powtarzane dawki)
C <sub>max</sub> * (ng/mL)	294 (71,4)	531 (143)	1179 (583)	C <sub>max,ss</sub> * (ng/mL)	2366 (920)
AUC <sub>0-∞</sub> * (h·ng/ mL)	8658 (2833)	16388 (5419)	30983 (12522)	AUC <sub>ss</sub> * (h·ng/ mL)	36535 (16091)
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)	7,00 (1,00- 16,0)

\*średnia ( odchylenie standardowe); \*\*mediana (zakres)

$C_{max}$  = największe stężenie w osoczu;  $C_{max,ss}$  = największe stężenie w osoczu po osiągnięciu stanu stabilnego;  $AUC_{0-\infty}$  = pole pod krzywą od czasu zero ekstrapolowana do nieskończoności;  $AUC_{ss}$  = pole pod krzywą w stanie stabilnym;  $T_{max}$  = czas do uzyskania największego stężenia

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

Po pierwszym podaniu okres półtrwania trazodonu w postaci o przedłużonym uwalnianiu wynosi około od 10 do 13 godzin.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

**Toksyczność po podaniu jednorazowym.**  $LD_{50}$  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, ślinotok, opadanie powiek i drgawki kloniczne.

**Toksyczność po podaniu wielokrotnym.** Badania toksyczności podostrej trazodonu przeprowadzono na szczurach, królikach i psach, a badania toksyczności przewlekłej - na szczurach, psach i małpach. Lek podawano doustnie w następujących dawkach dobowych: szczurom - od 15 do 450 mg/kg mc., królikom - od 15 do 100 mg/kg mc., psom - od 3 do 100 mg/kg mc. oraz małpom - od 20 do 80 mg/kg mc. W badaniach na szczurach stwierdzono przerost 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, a względna wartość NOAEL wynosiła 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.

**Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa.** Nie obserwowano wpływu trazodonu w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę na płodność szczurów. Badania działania teratogennego przeprowadzone na szczurach wykazały zwiększony odsetek przypadków obumarcia zarodka po stosowaniu dawek toksycznych dla matki (300–450 mg/kg mc./dobę). W badaniach na królikach obserwowano zwiększenie liczby przypadków obumarcia zarodka i rzadkie przypadki wad rozwojowych jedynie po podaniu dawek toksycznych dla matki (150–450 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 przeprowadzone na szczurach w okresie okołoporodowym i po porodzie 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 ludzkich limfocytach) oraz badania *in vivo* (test mikrojądrowy u myszy oraz analiza metafaz chromosomowych u szczura) nie wykazały działania mutagennego trazodonu.

**Potencjalne działanie rakotwórcze.** Badania przeprowadzone na myszach i szczurach nie wykazały ryzyka powstawania guzów nowotworowych.

**Właściwości antygenowe.** Trazodon nie ma właściwości antygenowych.

**Działanie kardiotoksyczne.** Wpływ trazodonu na układ krążenia badano na szczurach, świnkach morskich, kotach i psach. Lek wykazywał niemal całkowity brak działania kardiotoksycznego – nie

stwierdzono żadnych zaburzeń zapisu elektrokardiograficznego po podawaniu dawek nie wywołujących hipotonii.

**Wpływ na czynność układu hormonalnego.** Dootrzewnowe podanie trazodonu samicom szczurów w dawkach pojedynczych większych niż 20 mg/kg mc. zwiększało nieznacznie stężenie prolaktyny. Działanie to ustępowało podczas długotrwałego podawania leku z paszą.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Trittico XR 150 mg

*Rdzeń tabletki:*

Contramid granulowany (żelowana modyfikowana skrobia)

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu stearylofumarany

*Otoczka:*

Żółty Opadry II (częściowo zhydrolizowany alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, tlenek żelaza żółty, tlenek żelaza czerwony)

#### Trittico XR 300 mg

*Rdzeń tabletki:*

Contramid granulowany (żelowana modyfikowana skrobia)

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu stearylofumarany

*Otoczka*

Różowy Opadry II (częściowo zhydrolizowany alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, tlenek żelaza żółty, tlenek żelaza czerwony)

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3. Okres ważności**

4 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

TRITTICO XR, 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

*Opakowanie bezpośrednie:*

blister z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający 7 lub 10 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu.

*Opakowanie zewnętrzne:*

tekturowe pudełko zawierające: 10, 14 (2 blistry po 7), 20 (2 blistry po 10), 28 (4 blistry po 7), 30 (3 blistry po 10) tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu.

TRITTICO XR, 300 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

*Opakowanie bezpośrednie:*

blister z folii PVC/ PVDC/Aluminium zawierający 7 lub 10 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu.

*Opakowanie zewnętrzne:*

tekturowe pudełko zawierające: 10, 14 (2 blistry po 7), 20 (2 blistry po 10), 28 (4 blistry po 7), 30 (3 blistry po 10) tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. 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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

TRITTICO XR 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu: 21589  
TRITTICO XR 300 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu: 21590

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.10.2018

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**