

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТРИТИКО 75 mg таблетки с удължено освобождаване
ТРИТИКО 150 mg таблетки с удължено освобождаване

TRITTICO 75 mg prolonged-release tablets
TRITTICO 150 mg prolonged-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9800335/36
Разрешение №	BG/MMP-6188-3
Одобрение №	14-03-2023

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ТРИТИКО 75 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка съдържа 75 mg тразодонов хидрохлорид (trazodone hydrochloride)

ТРИТИКО 150 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка съдържа 150 mg тразодонов хидрохлорид (trazodone hydrochloride)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бяла, двойно изпъкнала таблетка с две делителни черти. Таблетката може да бъде разделена на три равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Депресивни разстройства със/без тревожност.
ТРИТИКО е показан само при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка.

Възрастни

75-150 mg /дневно, приемани като еднократна доза вечер, преди лягане.

Дозировката може да бъде увеличена до 300 mg /дневно, разделена на два приема.

По време на болнично лечение дозата може да бъде завишена до 600 mg/дневно, разделена на няколко приема.

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 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. точки 4.4 и 4.8). Следователно ТРИТИКО 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. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Делимите таблетки могат да бъдат разделяни на 3 части, което позволява постепенно повишаване на дозата, в зависимост от тежестта на заболяването, теглото, възрастта и общото състояние на пациента.

Лечението трябва да започне с вечерен прием и с повишаване на дневните дози, по лекарско предписание.

ТРИТИКО трябва да се приема на празен или пълен стомах. Препоръчва се ТРИТИКО да се приема на терапевтични цикли от поне един месец.

При пациенти в старческа възраст, дозировката трябва внимателно да се уточни от лекаря, който да прецени как да приложи минималните препоръчителни дози.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои 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 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 подобния метилendioкси- метамфетамин (MDMA, екстази), може да доведе до фалшива позитивност за амфетамин.



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 подобрение 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.

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
- Хипертироидизъм
- 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 тразодон

При поява на жълтеница лечението с ТРИТИКО 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 ТРИТИКО, депресивната фаза може да се промени от маниакално-депресивна в маниакална. В този случай приемът на ТРИТИКО 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 (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 приемачи на тразодон. Съпътстващото приемане на лекарства за понижаване на кръвното налягане с 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, приемачи 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, 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 с лекарствени продукти, които удължават QT-интервала. ТРИТИКО следва да се използва внимателно от пациенти с доказани сърдечносъдови заболявания, включително такива, свързани с удължаване на QT-интервала.

Мощните инхибитори на СYP3A4 може да причинят повишаване на серумните нива на тразодон (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.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

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, кетоконазол, 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 и мощни инхибитори на CYP3A4 следва да се избягва.

Карбамазепин: Съпътстващият прием води до намалени плазмени концентрации на тразодон. Съпътстващото използване с карбамазепин 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 висока доза ТРИТИКО.

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 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.

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, 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.

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 острите 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 *Hupericum perforatum* (жълт кантарион).

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 при бременни жени. Когато ТРИТИКО 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, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с ТРИТИКО за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТРИТИКО повлиява в малка или умерена степен 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-органични класове	Неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Дискразия на кръвта (включително агранулоцитоза, тромбоцитопения, 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, 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, безпокойство, понижена бдителност, тремор, замъглено зрение, нарушения на паметта, миоклонус, изразена афазия, парестезия, дистония, промяна на вкуса
Сърдечни нарушения	Сърдечна аритмия (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), 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	Приапизъм (вж. точка 4.4)



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

Флуидният и електролитният статус трябва да бъдат следени при симптоматични пациенти.

ТРИТИКО е антидепресант със седативни свойства, може да причини сънливост през първите дни, обикновено изчезващи в процеса на лечението.

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.

Рядко се съобщава за нежелани ефекти върху чернодробната функция, понякога тежки. Ако такива реакции се появят, употребата на ТРИТИКО 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.

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-интервала 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 прекомерно седиране. 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 екстрапирамидни 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

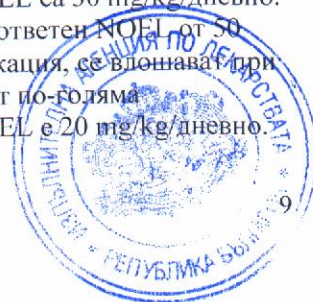
След еднократна перорална доза на тразодон 75 mg таблетки с удължено освобождаване, C_{max} от около 0,7 g/ml се достига с T_{max} - 4 часа след приложението и AUC от около 8 g/ml/h. След еднократна перорална доза на тразодон 150 mg таблетки с удължено освобождаване, C_{max} от около 1,2 g/ml се достига с T_{max} - 4 часа след приложението. Времето на полуживот е около 12 часа, а AUC от около 18 g/ml/h.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност: LD₅₀ на тразодон приеман 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 детоксикационния 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 фертилитета 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 телото 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 СНО, СНL/LU клетки и човешки лимфоцити) и *in vivo* проучвания върху мутагенността (микронуклеарен тест при мишки и анализ на хромозоми в метафаза при плъхове) не показват мутагенен ефект.

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

Антигенност: Тразодон не показва антигенна активност.

Кардиотоксичност: Сърдечносъдовите 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 възможен ефект на лекарствена зависимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Повидон
Карнаубски восък
Магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка

Таблетките са опаковани в PVC/ алуминиеви блистери.

Вторична опаковка

Тритико 75 mg таблетки с удължено освобождаване - кутия с 30 таблетки

Тритико 150 mg таблетки с удължено освобождаване - кутия от 20, 60 или 120 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Бул. „Асен Йорданов“ 10

София 1592, България

Тел.: + 359 2 975 13 95

Факс: + 359 2 971 57 45

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тритико 75 mg таблетки с удължено освобождаване - 9800335

Тритико 150 mg таблетки с удължено освобождаване - 9800336

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

Дата на първо разрешаване: 05 ноември 1998

Дата на последно подновяване: 09 септември 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

