

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Триттіко (Trittico®)

Склад:

діюча речовина: тразодону гідрохлорид;

1 таблетка містить: тразодону гідрохлориду 75 мг або 150 мг;

допоміжні речовини: сахароза, віск карнаубський, повідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 75 мг: двоопуклі таблетки продовгуватої форми від білого до жовтувато-білого кольору, мають дві риски з обох боків;

таблетки 150 мг: двоопуклі таблетки продовгуватої форми від білого до жовтувато-білого кольору, мають дві риски з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тразодон – тριαзолпіридинова похідна. Він є ефективним для лікування депресивних станів, у тому числі депресії, пов'язаної з тривожністю та порушенням сну та відрізняється швидким початком дії (близько 1 тижня).

Тразодон є інгібітором зворотного захоплення серотоніну та антагоністом 5-HT₂рецепторів, активізація яких зазвичай пов'язана з появою безсоння, тривожності, психомоторного збудження та змін статевої функції.

На відміну від інших психотропних лікарських засобів, тразодон не протипоказаний при глаукомі та розладах з боку сечовивідної системи, він не має екстрапірамідних ефектів та не потенціює адренергічну передачу. Тразодон позбавлений антихолінергічної активності, тому він не чинить типових для трициклічних антидепресантів ефектів на функцію серця.

Фармакокінетика.

Після однократного перорального прийому тразодону з пролонгованим вивільненням у дозі 75 мг його максимальна концентрація у плазмі крові C_{max} становить близько 0,7 мкг/мл і досягається за T_{max} 4 години; площа під фармакокінетичною кривою AUC становить приблизно 8 мкг/мл/год. Після однократного перорального прийому тразодону з пролонгованим вивільненням у дозі 150 мг C_{max} становить близько 1,2 мкг/мл і досягається за T_{max} 4 години. Період напіввиведення становить близько 12 годин, а AUC – приблизно 18 мкг/мл/год.

У ході досліджень *in vitro* на мікросомах печінки людини було показано, що тразодон метаболізується головним чином цитохромом P4503A4 (CYP3A4).

Тразодон виводиться переважно з сечею у вигляді його метаболітів.

Клінічні характеристики.

Показання. Депресивні розлади з/без тривожності.

Противоказання.

Відома гіперчутливість до препарату або до його компонентів.
Алкогольна інтоксикація та інтоксикація снодійними засобами.
Гострий інфаркт міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Загальні

Седативні ефекти антипсихотиків, снодійних засобів, анксиолітиків та антигістамінних препаратів можуть посилюватися. Рекомендується зменшення дози цих засобів.

Пероральні контрацептиви, фенітоїн, карбамазепін та барбітурати внаслідок їхньої дії на печінку прискорюють метаболізм антидепресантів. Циметидин та деякі інші антипсихотики уповільнюють метаболізм антидепресантів.

Інгібітори СYP3A4

Дані досліджень з вивчення метаболізму лікарського засобу *in vitro* вказують на потенційну можливість виникнення лікарських взаємодій при застосуванні тразодону одночасно з інгібіторами цитохрому СYP3A4, такими як еритроміцин, кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, індинавір та нефазодон. Застосування інгібіторів СYP3A4, імовірно, може призводити до значного збільшення концентрації тразодону у плазмі крові. У ході досліджень *in vivo* з участю здорових добровольців було підтверджено, що після застосування ритонавіру у дозі 200 мг двічі на добу рівні тразодону у плазмі крові підвищувалися більш ніж у 2 рази, внаслідок чого виникали нудота, синкопе та артеріальна гіпотензія. У зв'язку з цим при застосуванні тразодону одночасно з потужним інгібітором СYP3A4 доцільним буде зменшення дози тразодону. Проте у разі можливості слід взагалі уникати одночасного застосування тразодону та потужних інгібіторів СYP3A4.

Карбамазепін

При одночасному застосуванні тразодону з карбамазепіном плазмові концентрації тразодону зменшуються. При одночасному застосуванні з карбамазепіном у дозі 400 мг на добу плазмові концентрації тразодону та його активного метаболіту *m*-хлорфенілпіперазину зменшувалися на 76 % та 60 % відповідно. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнта з метою з'ясувати, чи не потрібно йому збільшити дозу тразодону.

Трициклічні антидепресанти

Існує ризик взаємодії ліків, тому одночасного застосування з тразодоном слід уникати. У разі одночасного застосування слід очікувати розвитку серотонінового синдрому та побічних ефектів на серцево-судинну систему.

Флуоксетин

На тлі одночасного застосування тразодону з флуоксетином (інгібітором СYP1A2/2D6) повідомлялося про рідкісні випадки збільшення рівнів тразодону у плазмі крові та виникнення небажаних ефектів. Механізм, що лежить в основі цієї фармакокінетичної взаємодії, наразі повністю не з'ясований. Не може бути виключена фармакодинамічна взаємодія (серотоніновий синдром).

Інгібітори моноаміноксидази (MAO)

Повідомлялося про окремі випадки можливих взаємодій між тразодоном та інгібіторами MAO. Хоча деякі лікарі практикують одночасне застосування цих засобів, тим не менше, застосовувати тразодон одночасно з інгібіторами MAO або протягом 2 тижнів після їхньої відміни не рекомендується. Також не рекомендується розпочинати терапію інгібіторами MAO протягом 1 тижня після відміни тразодону.

Фенотіазини

При одночасному застосуванні з фенотіазинами, наприклад такими як хлорпромазин, флуфеназин, левомепромазин, перфеназин, спостерігалися випадки виникнення важкої ортостатичної артеріальної гіпотензії.

Анестетики/міорелаксанти

Тразодону гідрохлорид може посилювати ефекти міорелаксантів та легких анестетиків. Такі комбінації слід застосовувати з обережністю.

Алкоголь

Седативні ефекти алкоголю під впливом тразодону стають більш вираженими. У період терапії тразодоном пацієнт має уникати споживання алкоголю.

Леводопа

Антидепресанти можуть прискорювати метаболізм леводопи.

Інші засоби

При застосуванні тразодону одночасно з лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT може збільшуватися ризик виникнення шлуночкових аритмій, у тому числі поліморфної шлуночкової тахікардії (*torsade de pointes*). Застосовувати ці засоби одночасно з тразодоном слід з обережністю.

Тразодон є лише дуже слабким інгібітором зворотного захоплення норадреналіну і не впливає на відповідь артеріального тиску на терапію тираміном, тому не слід очікувати впливу тразодону на гіпотензивну дію гуанетидиноподібних сполук. Однак у ході досліджень на лабораторних тваринах було показано, що тразодон може інгібувати більшість швидких ефектів клонідину.

Хоча про лікарську взаємодію при застосуванні антигіпертензивних лікарських засобів інших типів одночасно з тразодоном не повідомлялося, слід брати до уваги можливість потенціювання ефектів.

Частота виникнення небажаних ефектів може збільшуватися при застосуванні тразодону одночасно з препаратами з вмістом звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*).

Повідомлялося про випадки зміни значень протромбінового часу у пацієнтів, у яких одночасно застосовували тразодон та варфарин.

Рівні дигоксину або фенітоїну у сироватці крові можуть збільшуватися при одночасному застосуванні цих засобів з тразодоном. У пацієнтів, яким застосовується така терапія, слід контролювати сироваткові рівні вищезгаданих засобів.

Особливості застосування.

Застосування дітям та підліткам

Не слід застосовувати тразодон дітям та підліткам. У ході клінічного дослідження з участю дітей та підлітків суїцидальна поведінка (спроба самогубства та планування самогубства) та ворожість (головним чином агресивність, протестна поведінка та гнів) частіше спостерігалися у групі прийому антидепресанта, ніж у групі плацебо. Крім того, наразі відсутні дані про довгострокову безпечність препарату у дітей та підлітків з огляду на його вплив на ріст, статеве визрівання та когнітивний і поведінковий розвиток.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія пов'язана з підвищенням ризику виникнення суїцидальних думок, заподіяння пацієнтом шкоди собі та суїциду (прояви суїцидальної поведінки). Цей ризик зберігається до настання значущої ремісії. Можлива відсутність покращання стану впродовж перших кількох тижнів терапії або довше. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів, доки таке покращання не настане. Загальний клінічний досвід вказує на можливе підвищення ризику суїциду на ранніх етапах одужання.

Відомо, що пацієнти з проявами суїцидальної поведінки в анамнезі або пацієнти, у яких до початку терапії

спостерігалася значна ступінь суїцидальної спрямованості мислення, мають вищий ризик розвитку суїцидальних думок або спроб самогубства, тому під час лікування за ними необхідний ретельний нагляд. У ході метааналізу плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів при психічних розладах було показано, що серед пацієнтів віком до 25 років вищий ризик суїцидальної поведінки мали особи в групі антидепресантів, ніж у групі плацебо.

Терапія цим препаратом має супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, зокрема за особами з групи високого ризику, особливо на початку лікування та після зміни дози препарату. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що вони мають відстежувати будь-які клінічні ознаки погіршення стану, суїцидальної поведінки або думок та незвичайні зміни поведінки, а у випадку їхнього виявлення одразу звернутися за консультацією до лікаря.

Щоб мінімізувати потенційний ризик суїцидальних спроб, особливо на початку терапії, лікар має призначати пацієнтові лише обмежені кількості тразодону під час кожного візиту.

Рекомендується обережно підбирати схему дозування та здійснювати регулярний контроль пацієнтів з наступними станами:

- епілепсія, зокрема у таких пацієнтів не слід різко збільшувати або зменшувати дозу;
- порушення функцій печінки або нирок, особливо важкі;
- захворювання серця, такі як стенокардія, порушення серцевої провідності або атріовентрикулярна блокада різних ступенів; нещодавно перенесений інфаркт міокарда;
- гіпертиреоз;
- порушення сечовиведення, наприклад при гіпертрофії передміхурової залози, хоча подібні проблеми не є очікуваними, оскільки антихолінергічний ефект тразодону є незначним;
- гостра закритокутова глаукома, підвищений внутрішньоочний тиск, хоча суттєві зміни стану не є очікуваними, оскільки антихолінергічний ефект тразодону є незначним.

Якщо у пацієнта виникла жовтяниця, терапію тразодоном слід відмінити.

При застосуванні антидепресантів у пацієнтів з шизофренією або іншими психотичними розладами психотична симптоматика може посилюватися. Параноїдальні думки можуть ставати більш вираженими. На тлі терапії тразодоном депресивна фаза при маніакально-депресивному психозі може змінюватися на маніакальну фазу. У такому випадку застосування тразодону слід припинити.

На тлі одночасного застосування з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інші антидепресанти (наприклад трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та інгібітори MAO) і нейролептики, повідомлялося про лікарські взаємодії з розвитком серотонінового синдрому/зловласного нейролептичного синдрому. Повідомлялося про випадки виникнення зловласного нейролептичного синдрому з летальним наслідком при одночасному застосуванні препарату з нейролептиками, для яких цей синдром є відомою можливою небажаною реакцією. Більш детальна інформація наведена у розділах «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*» та «*Побічні реакції*».

Оскільки агранулоцитоз може клінічно проявлятися у вигляді грипоподібного стану, болю у горлі та підвищення температури тіла, у випадку появи цих симптомів слід перевірити показники лабораторного аналізу крові.

Повідомлялося про виникнення артеріальної гіпотензії, у тому числі ортостатичної артеріальної гіпотензії та синкопе у пацієнтів на тлі терапії тразодоном. При одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів та тразодону може знадобитися зменшення дози антигіпертензивного препарату. Пацієнти літнього віку часто бувають більш сприйнятливими до небажаних ефектів антидепресантів, особливо таких як ортостатична артеріальна гіпотензія та до інших антихолінергічних ефектів.

При закінченні курсу терапії тразодоном, особливо якщо цей курс був тривалим, рекомендується поступово зменшувати дозу до повної відміни препарату, щоб мінімізувати вірогідність виникнення симптомів відміни препарату, які включають нудоту, головний біль та загальне нездужання.

Наразі ніщо не вказує на те, що тразодону гідрохлорид викликає звикання.

На тлі застосування тразодону повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT – ефекту, характерного і для інших антидепресантів. Необхідно з обережністю застосовувати тразодон одночасно з лікарськими засобами з відомою здатністю подовжувати інтервал QT. З обережністю слід застосовувати тразодон пацієнтам з діагностованими серцево-судинними захворюваннями, у тому числі з тими, що супроводжуються подовженням інтервалу QT.

На тлі застосування потужних інгібіторів цитохрому CYP3A4 рівні тразодону у сироватці крові можуть збільшуватися. Більш детальна інформація наведена у розділі *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*.

Як і інші лікарські засоби з альфа-адреноблокуючою активністю, тразодон у дуже рідкісних випадках спричиняє приапізм. У випадку його виникнення слід застосувати внутрішньокавернозну ін'єкцію альфа-адренергічного засобу, такого як адреналін або метарамінол. Проте повідомлялося про такі випадки тразодон-індукованого приапізму, коли було необхідне хірургічне втручання або коли у результаті виникала перманентна статева дисфункція. У пацієнтів з підозрою на цю небажану реакцію тразодон слід негайно відмінити.

Препарат Триттіко таблетки з пролонгованим вивільненням містить сахарозу. Не слід застосовувати цей препарат пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість фруктози, синдром мальабсорбції глюкози-галактози або сахарозо-ізомальтозна недостатність.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані, отримані при вивченні обмеженої кількості (<200) вагітних жінок, які зазнали впливу тразодону, вказують на відсутність небажаних ефектів на перебіг вагітності або на здоров'я плода/новонародженої дитини. Наразі інших належних епідеміологічних даних немає. Дані досліджень на тваринах не вказують на наявність будь-якого прямого або непрямого шкідливого впливу цієї речовини, застосованої в терапевтичних дозах, на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток потомства.

Вагітним жінкам цей препарат слід застосовувати з обережністю. Якщо тразодон застосовується у матері до пологів, після народження немовляти слід контролювати його стан для виявлення можливого синдрому відміни препарату з урахуванням співвідношення 'користь для матері/ризик для плода'.

Годування груддю

Обмежені дані вказують, що тразодон проникає у грудне молоко у невеликій кількості. У зв'язку з недостатністю даних рішення про продовження/припинення годування груддю або продовження /припинення терапії тразодоном слід приймати, беручи до уваги користь грудного годування для дитини та користь терапії тразодоном для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Тразодон незначною або помірною мірою впливає на здатність керувати транспортними засобами та механізмами. Пацієнтів слід попереджати, що перед тим як керувати транспортними засобами та працювати з механізмами, необхідно переконатися у відсутності сонливості, седативного ефекту, запаморочення, станів сплутаності свідомості або нечіткості зору на тлі прийому тразодону.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати лише дорослим.

Терапія має розпочинатися з вечірніх прийомів зі щоденним підвищенням дози, згідно з рекомендаціями лікаря. Лікування має тривати щонайменше 1 місяць.

Щоб мінімізувати побічні ефекти (збільшення резорбції та зменшення максимальної концентрації у плазмі крові), препарат краще приймати після їди. Таблетку з двома паралельними рисками на поверхні можна бути розділити на три частини для можливості поступового підвищення дози залежно від тяжкості перебігу захворювання, маси тіла, віку та загального стану пацієнта.

Дорослі: 75-150 мг/день приймати одноразово ввечері перед сном.

Дозу можна підвищувати до 300 мг/день, яку слід розділити на два прийоми.

Для пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні, дозу можна підвищити до 600 мг/день, яку слід розділяти на кілька прийомів.

Пацієнти літнього віку початкову дозу 100 мг/день приймати ввечері. Доза може бути підвищена залежно від клінічного ефекту. Взагалі у цих пацієнтів слід уникати застосування однократних доз понад 100 мг. Рідко виникає потреба у прийнятті дози понад 300 мг/день.

Діти. Не застосовувати дітям.

Передозування.

Найчастіше при передозуванні спостерігається сонливість, запаморочення, нудота та блювання. У складних випадках виникали кома, тахікардія, артеріальна гіпотензія, гіпонатріємія, судоми та дихальна недостатність.

Симптоматика з боку серця може включати брадикардію, подовження інтервалу QT та поліморфну шлуночкову тахікардію (torsade de pointes).

Симптоми можуть з'явитися протягом 24 годин після передозування або пізніше.

Одночасне передозування тразодоном та іншими антидепресантами може викликати серотоніновий синдром.

Лікування передозування

Специфічного антидоту не існує. Дорослим, які прийняли більше 1 г тразодону, або дітям, які прийняли більше 150 мг тразодону, слід дати активоване вугілля протягом 1 години після виявлення передозування. В інших випадках у дорослих може бути доцільним виконання промивання шлунка протягом 1 години після прийому доз, потенційно небезпечних для життя.

Необхідний нагляд за станом пацієнта протягом щонайменше 6 годин після прийому препарату (або 12 годин у разі прийому препарату з уповільненим вивільненням). Слід контролювати дані артеріального тиску, пульсу та дані Шкали коми Глазго (ШКГ). У випадку зниження кількості балів за шкалою ШКГ слід контролювати насиченість крові киснем.

У симптомних пацієнтів необхідне моніторування серцевої діяльності.

При появі окремих короткочасних судом лікування не потрібне. При частих або тривалих судамах призначати внутрішньовенно діазепам (0,1-0,3 мг/кг маси тіла) або лоразепам (4 мг дорослим та 0,05 мг/кг дітям).

Якщо ці заходи не забезпечують контроль судом, може бути доцільним застосування внутрішньовенної інфузії фенітоїну. У разі необхідності пацієнтові дати кисень та коригувати кислотно-лужний баланс і метаболічні розлади.

У випадку артеріальної гіпотензії та надмірного седативного ефекту застосовувати симптоматичну та підтримуючу терапію. Якщо важка артеріальна гіпотензія персистує, слід зважити доцільність застосування інотропних засобів, наприклад допаміну або добутаміну.

Побічні реакції.

Повідомлялося про випадки суїцидальної спрямованості мислення та суїцидальної поведінки у період терапії тразодоном або невдовзі після її припинення.

Також у пацієнтів, які отримували терапію тразодоном, були зареєстровані наведені нижче симптоми, деякі з яких часто зустрічаються у випадках нелікованої депресії.

Система-Орган-Клас MedDRA	Частота невідома (не може бути оцінена з доступних даних)
З боку крові та лімфатичної системи	Дискразії крові (у тому числі агранулоцитоз, тромбоцитопенія, еозинфілія, лейкопенія та анемія)
З боку імунної системи	Алергічні реакції

<i>Система-Орган-Клас MedDRA</i>	<i>Частота невідома (не може бути оцінена з доступних даних)</i>
З боку ендокринної системи Метаболічні та аліментарні розлади	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону Гіпонатріємія ¹ , зменшення маси тіла, відсутність апетиту, збільшення апетиту
З боку психіки	Суїцидальна спрямованість мислення або суїцидальна поведінка ² , стан сплутаності свідомості, безсоння, дезорієнтованість, манія, тривожність, нервозність, збудження (яке дуже рідко переростає у делірій), делірій, агресивна реакція, галюцинації, нічні кошмари, зменшення лібідо, синдром відміни препарату
З боку нервової системи	Серотоніновий синдром, судоми, злоякісний нейролептичний синдром, запаморочення, вертиго, головний біль, сонливість ³ , неспокій, зниження концентрації уваги, тремор, нечіткість зору, порушення пам'яті, міоклонус, експресивна афазія, парестезія, дистонія, порушення смакових відчуттів
З боку серця	Серцеві аритмії ⁴ (у тому числі поліморфна шлуночкова тахікардія (torsade de pointes), посилене серцебиття, шлуночкові екстрасистоли, парні шлуночкові екстрасистоли, шлуночкова тахікардія), брадикардія, тахікардія, відхилення від норми з боку даних ЕКГ (подовження інтервалу QT) ²
З боку судин	Ортостатична артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, синкопе
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Закладеність носа, задишка
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, блювання, сухість у роті, запор, діарея, диспепсія, біль у шлунку, гастроентерит, посилене слиновиділення, паралітична непрохідність кишечника
Гепатобіліарні розлади	Порушення функції печінки (у тому числі жовтяниця та гепатоцелюлярні ураження) ⁵ , внутрішньопечінковий холестаза
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні висипання, свербіж, гіпергідроз
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Біль у кінцівках, біль у спині, міалгія, артралгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Порушення сечовиведення
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Пріапізм ⁶

<i>Система-Орган-Клас MedDRA</i>	<i>Частота невідома (не може бути оцінена з доступних даних)</i>
Загальні розлади та Загальні розлади та реакції в місці введення	Слабкість, набряк, грипоподібні симптоми, підвищена втомлюваність, біль у ділянці грудної клітки, підвищення температури тіла
Результати обстежень	Підвищення рівня печінкових ферментів

¹ У пацієнтів з відповідними симптомами слід контролювати рівень рідини та електролітний баланс в організмі.

² Див. також розділ «Особливості застосування»

³ Тразодон – седативний антидепресант, і сонливість, яку іноді відчувають пацієнти протягом перших днів терапії, зазвичай зникає у міру її продовження.

⁴ У ході досліджень на тваринах було показано, що тразодон має менш виражену кардіотоксичність, ніж трициклічні антидепресанти, а дані клінічних досліджень вказують на те, що тразодон з меншою вірогідністю може спричиняти серцеві аритмії у людини. Дані клінічних досліджень з участю пацієнтів з наявними захворюваннями серця вказують, що тразодон може проявляти аритмогенний вплив у деяких пацієнтів цієї популяції.

⁵ Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення небажаних ефектів, іноді важких, на функцію печінки.

⁶ Див. також розділ «Особливості застосування»

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка.

Триттіко 75 мг: 30 таблеток у трьох ПВХ/алюмінієвих блістерах по 10 таблеток, у картонній упаковці.

Триттіко 150 мг: 20 таблеток у двох ПВХ/алюмінієвих блістерах по 10 таблеток, у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. Азіенде Кіміке Ріуніте Анжеліні Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А., Італія

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника. Віа Веккіо Дел Піноккіо, 22-60100 Анкона (АН), Італія
Віале Амелія, 70 - 00181 Рим, Італія