



## Nyilvános Értékelő Jelentés

**Gyógyszernév:**

**Trittico XR**

**150 mg és 300 mg retard filmtabletta**

**(trazodon-hidroklorid)**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

**CSC Pharmaceuticals Handels GmbH**

**Kelt: 2014. augusztus 13.**

## TARTALOM

<b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....</b>	<b>3</b>
<b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....</b>	<b>10</b>
I. Bevezetés .....	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés .....	12
II.2 Hatóanyag .....	12
II.3 Gyógyszerkészítmény .....	13
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése .....	14
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	15
III.2 Farmakológia .....	15
III.3 Farmakokinetika .....	15
III.4 Toxikológia .....	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....	16
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	16
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés .....	17
IV.2 Farmakokinetika .....	17
IV.2.1 Irodalmi adatok .....	17
IV.2.2 Összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat.....	17
IV.3 Farmakodinámia .....	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság .....	19
IV.6 Kockázatkezelési terv .....	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése .....	22
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
Összefoglalás .....	23
Osztályozás .....	23
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....	23
<b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b>	

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Trittico XR 150 mg és 300 mg retard filmtabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Ausztria.

A készítmény hatóanyaga a trazodon-hidroklorid. Egy filmtabletta 150 mg, ill. 300 mg trazodon-hidrokloridot tartalmaz.

Ez a gyógyszer az antidepresszívumoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik, a szorongással vagy anélkül jelentkező depresszió kezelésére alkalmazható.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: Contramid granulátum (hidegen duzzadó módosított kukoricakeményítő), hipromellóz, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, nátrium-sztearil-fumarát;
- filmbevonat:
  - Trittico 150 mg filmtabletta: sárga Opadry II (részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid, makrogol/Peg 3350, talkum, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid),
  - Trittico XR 300 mg retard filmtabletta: rózsaszín Opadry II (részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid, makrogol 3350, talkum, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid).

A Trittico XR 150 mg retard filmtabletta sárgás-bézs színű, hosszúkás, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott, a Trittico XR 300 mg retard filmtabletta bézs-narancs színű, hosszúkás, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott.

Mindkét retard filmtabletta egyenlő adagokra osztható.

A filmtabletták fehér átlátszatlan PVC-PVDC/alumínium buborékfóliában és dobozban kerülnek forgalomba.

### Tudnivalók a Trittico szedése előtt

*Ne szedje a Trittico-t*

- aki allergiás a trazodon-hidrokloridra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére,
- aki alkoholmérgezésben vagy altatószerekkel (hipnotikumokkal) bekövetkezett mérgezésben szenved,
- akinek heveny szívrohama van.

### *További figyelmeztetések és óvintézkedések*

A Trittico szedése előtt konzultáljon kezelőorvosával, aki depressziós és/vagy szorongásos zavarokban szenved, ugyanis előfordulhat, hogy önkárosító vagy öngyilkos gondolatai támadnak. Ezek felerősödhetnek, amikor először kezdi szedni az antidepresszívumokat, mivel minden ilyen gyógyszernek idő kell ahhoz, hogy kifejtsen hatását, ami többnyire 2 hét, de ennél hosszabb idő is lehet. Nagyobb lehet a valószínűsége annak, hogy ilyen gondolatok foglalkoztatják

- akinek korábban voltak már öngyilkossági vagy önkárosító gondolatai, valamint
- aki fiatal felnőtt. Klinikai vizsgálatokból származó információk az öngyilkos viselkedés fokozott kockázatát mutatták ki azoknál a pszichiátriai megbetegedésekben szenvedő, 25 év alatti felnőtteknél, akiket antidepresszívummal kezeltek.

Akit a Trittico szedése alatt bármikor önkárosító vagy öngyilkos gondolatok foglalkoztatnak, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba! Segíthet az is, ha elmondja egy rokonának vagy barátjának, hogy depressziósnak érzi magát és megkéri őket, olvassák el a készítmény betegtájékoztatóját. A beteg azt is kérheti tőlük, mondják el, ha úgy vélik, hogy rosszabbodott a depressziója vagy szorongása, illetve, ha aggasztja őket a viselkedésében beállt változás.

Beszéljen orvosával, mielőtt elkezdi szedni a Trittico-t, az is, aki az alábbi állapotokban szenved:

- epilepszia, főként a hirtelen adagemelés, -csökkentés kerülendő;
- máj- vagy veseműködés károsodása, különösen, ha ez az állapot súlyos;
- szívbetegség, mint pl. angina pectorisz (mellkasi fájdalom), a szív ingervezetési zavarai vagy különböző fokú pitvar-kamrai átvezetési zavar (AV-blokk), friss szívinfarktus;
- pajzsmirigy-túlműködés (hipertireózis);
- vizeleti zavarok, pl. prosztatamegnagyobbodás miatt, bár jelentősebb változások nem várhatóak.
- heveny szűkzűgű zöldhályog (hirtelen fellépő szemnyomás-fokozódás), emelkedett szemnyomás, bár jelentősebb változások nem várhatóak

A Trittico-kezelés alatt álló betegeknél sárgaság léphet fel, ilyenkor a kezelést fel kell függeszteni és orvoshoz fordulni!

A csökkent fehérvérsejtszám (agranulocitózis) influenzaszerű tünetekkel, torokfájással és lázzal járhat együtt. Ilyen esetek kizárása érdekében az orvos ellenőrizheti a vérképét.

Egyidejű szedés esetén a vérnyomáscsökkentők adagjának csökkentése lehet szükséges.

Idős betegeknél gyakrabban fordulhat elő ortosztatikus hipotenzió (ájulás fekvő vagy ülő helyzetből való felálláskor), aluszékonyság és a trazodon egyéb, az acetilkolin hatását blokkoló (antikolinerg) hatás. A kezelőorvos alaposan át fogja gondolni az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszereit (különös tekintettel az idegrendszerre ható gyógyszerekre), és társbetegségeit, ugyanis némelyek felerősíthetik ezeket a hatásokat. A beteg állapotát szorosan ellenőrizni fogja kezelőorvosa a kezelés megkezdésekor, az adagolás növelését megelőzően és a növelést követően.

E gyógyszer tartós szedése esetén a kezelés leállításakor az adagokat fokozatosan kell csökkenteni a megvonási tünetek (agitáció, alvászavar, émelygés, fejfájás) minimalizálása érdekében.

Más depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerekhez hasonlóan a trazodonnal is előfordulhat a szívritmuszavar, amit EKG-val lehet kimutatni. Óvatosságot igényel a trazodon együtt szedése a szívritmusra ható gyógyszerekkel.

A trazodon tartós és fájdalmas merevedést (priapizmust) okozhat. Ha ez kialakul, a gyógyszer szedését azonnal abba kell hagyni.

A skizofréniában vagy egyéb személyiségzavarral járó (pszichotikus) betegségekben szenvedő betegeknél az antidepresszívumok alkalmazása a pszichotikus tünetek esetleges súlyosbodását eredményezheti. A téveseszmé-rendszereken alapuló (úgynevezett paranoid) gondolatok fel erősödhetnek. A Trittico-kezelés alatt, bipoláris pszichózisban, a depressziós fázis mániásba léphet át. Ebben az esetben a gyógyszer szedését abba kell hagyni és orvoshoz fordulni!

#### *Gyermekek és serdülők*

A Trittico nem javallt 18 év alatti gyermekeknek és serdülőknek.

Klinikai vizsgálatok során a depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel (antidepresszívumokkal) kezelt gyermekeknél és serdülőknél öngyilkossági magatartást (öngyilkossági kísérlet és öngyilkosság tervezése), illetve ellenséges viselkedést (főként agressziót, ellenkezést, dühöt) figyeltek meg. Ezen túlmenően nem állnak rendelkezésre hosszú távú biztonságossági adatok a gyermekek és fiatalok fejlődésére, érésére, megismerésre vonatkozó (kognitív), valamint viselkedési fejlődésére gyakorolt hatásra vonatkozóan.

#### *Egyéb gyógyszerek és a Trittico*

Tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ez azért fontos, mert a Trittico befolyásolhatja egyes gyógyszerek hatását. Ugyanakkor más gyógyszerek is befolyásolhatják a Trittico hatásmechanizmusát. Ez a tájékoztatás különösen fontos az alábbi gyógyszerek esetében:

- karbamazepin, fenitoin, barbiturátok (epilepszia kezelésére szolgáló szer),
- triciklusos antidepresszánsok,
- szívritmusra ható gyógyszerek (az IA és III. osztályba tartozók),
- fluoxetin (antidepresszívum, szelektív szerotonin-visszavétel gátló),
- monoamino-oxidáz-gátlókkal (MAO-gátlók),
- fenotiazin származékok, pl. klórpromazin, flufenazin, levomepromazin, perfenazin,
- asztemizol, mizolasztin (bizonyos antihisztaminok),
- helyi érzéstelenítők,
- izomrelaxánsok,
- levodopa,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú készítmények (növényi eredetű, depresszió kezelésére szolgáló készítmény),
- warfarin (véraladásgátló),
- digoxin (szívgyógyszer),

- klonidin és a magas vérnyomás gyógyszerei,
- szájon át szedett fogamzásgátlók,
- cimetidin (gyomorégés és gyomorfekély kezelésére).

Az eritromicin (antibiotikum), ketokonazol, itraconazol (gombásodás elleni készítmények), ritonavir, indinavir (HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek) és a nefazodon (depresszió elleni gyógyszer) nagymértékben emelheti a trazodon vérszintjét, ezért egyidejű szedés esetén megfontolandó alacsonyabb Trittico adag alkalmazása.

Az antipszichotikumok, altatók, nyugtatók, szorongásoldók és antihisztaminok nyugtató hatása felerősödhet, ezért alacsonyabb gyógyszeradag javasolt.

#### *A Trittico egyidejű alkalmazása alkohollal*

A Trittico fokozza az alkohol nyugtató hatását, ezért a Trittico-kezelés idején az alkohol fogyasztása kerülendő.

#### *Terhesség és szoptatás, termékenység*

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Trittico-ra vonatkozóan ugyan nem mutattak ki mellékhatásokat a terhességre, illetve a magzatra/újszülöttre nézve, további idevonatkozó epidemiológiai adatok azonban nem állnak rendelkezésre.

Amikor a Trittico-t a szülés idejéig alkalmazzák, az újszülöttnél figyelni kell a megvonási tünetek esetleges kialakulását.

Figyelembe kell venni annak lehetőségét is, hogy a készítmény kiválasztódik a szoptató anyák tejébe.

A fentieknek megfelelően a Trittico terhesség és szoptatás alatti alkalmazását csak kivételes esetekre kell korlátozni, akkor is kizárólag azt követően, hogy az orvos alaposan felmérte az előnyöket és kockázatokat.

#### *A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

A Trittico kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknek egészen addig kockázatos a gépjárművezetés és a gépek kezelése, amíg nem biztosak abban, hogy őket nem érinti a mellékhatásként jelentkező álmoság, bódultság, szédülés, zavart tudatállapot vagy homályos látás.

#### **Hogyan kell szedni a Trittico-t?**

A készítményt kizárólag felnőttek szedhetik.

A kezelést egyszeri esti adaggal kell kezdeni, majd növekvő napi adaggal kell folytatni. A Trittico-t lehetőség szerint legalább egy hónapos kezelési ciklusban kell alkalmazni.

A Trittico-t étkezés előtt, este, lehetőleg lefekvés előtt kell bevenni.

A filmtabletták törővonallal vannak ellátva és két részre oszthatók, hogy a betegség súlyosságától, a beteg testtömegétől, korától és általános állapotától függően az adag fokozatosan legyen növelhető. A filmtablettát egy pohár vízzel, üres gyomorra kell bevenni, mindig naponta egyszer, este vagy közvetlenül lefekvés előtt. A filmtablettát a retard hatás érdekében nem szabad összetörni, szétrágni.

*Felnőttek* részére a napi kezdő adag 150 mg, ami az orvos utasítása szerint három naponta 75 mg-mal (fél 150 mg-os filmtablettával) növelhető (pl. napi 225 mg-ra a kezelés 4. napján), legfeljebb napi 300 mg-ig. Néhány esetben a kezdő adagot napi 75 mg-ra kell csökkenteni (fél 150 mg-os filmtablettával), három naponta folyamatosan növelve 75 mg-mal, legfeljebb napi 300 mg-ig.

*Nagyon idős* vagy gyenge betegek esetében a kezdő adag napi 75 mg, egyszeri éjszakai bevétellel. Az adagot kezelőorvosa a gyógyszer tolerálhatóságának és hatékonyságának figyelembe vételével fokozatosan fogja emelni.

Alkalmazása *gyermekeknél és serdülőknél*: alkalmazása gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem javallott.

*Májkárosodásban* szenvedő betegeknek, főként súlyos esetekben, tájékoztassák erről orvosukat, aki eldönti, szükséges-e a májfunkció rendszeres ellenőrzése.

*Vesekárosodás* esetében általában nincs szükség az adagolás módosítására.

*Mit tegyen, aki az előírtnál több Trittico-t vett be*

A túladagolás leggyakrabban jelentett reakciói között voltak az álmoság, szédülés, émelygés és hányás. Súlyosabb esetekben kómáról, szapora szívverésről (tahikardiáról), alacsony vérnyomásról (hipotenzió), a vér alacsony nátriumszintjéről (hiponatrémia), görcsökről és a légzés leállásáról számoltak be. Szívvel kapcsolatos tünetek lehetnek a lassú szívverés (bradikardia), QT-megnyúlás (ami egy EKG-n megjelenő rendellenesség) és *Torsade de pointes* (a szapora szívverés egyik formája). A tünetek a túladagolást követő 24 órán belül vagy azt követően fordulhatnak elő.

A Trittico túladagolása egyéb antidepresszívumokkal kombinálva szerotonin-szindrómát (súlyos gyógyszerreakció) idézhet elő.

Túladagolás esetén a beteg azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen a legközelebbi kórházba! Vigye magával a gyógyszer dobozát és a beteg tájékoztatót!

**Mit tegyen, aki elfelejtette bevenni a Trittico-t**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

*Mi történik, ha a beteg idő előtt abbahagyja a Trittico szedését*

Igen fontos, hogy saját elhatározása alapján ne hagyja abba a kezelést, mert ez állapotának romlásához vezethet. A kezelés menetében bármilyen változtatást orvosának kell elrendelnie!

A Trittico-kezelés végén, főként hosszú távú terápiát követően, fokozatosan javasolt a gyógyszer szedését megszüntetni, hogy a minimálisra csökkenjen a mellékhatások, pl. a hányinger, fejfájás és kimerültség előfordulása.

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a Trittico is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A kezelés korai szakaszában a fejfájás, ülő vagy fekvő helyzetből való hirtelen felálláskor előforduló vérnyomásesés (ortosztatikus hipotenzio), aluszékonyság és álmoság jelentkezhet. Ezen mellékhatások kivédése érdekében az adagok fokozatos emelése javasolt.

Öngyilkossági gondolatok és öngyilkos magatartás esetén a *További figyelmeztetések és óvintézkedések*” c. fejezet szerint kell eljárni!

A jelentett mellékhatások (gyakoriságuk nem ismert, azaz a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- egyes fehérvérsejtek alacsony száma vagy hiánya, a vörösvértestek és/vagy a vérlemezkék alacsony száma
- allergiás reakciók;
- nem megfelelő antidiuretikus hormon-kiválasztás szindróma (SIADH);
- alacsony nátriumszint a vérben, súlyvesztés, kóros étvágytalanság (anorexia), megnövekedett étvágy;
- öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkos magatartás, zavart állapot, álmatlanság, dezorientáció (tájékozódási zavar), mánia, szorongás, idegesség, izgatottság (esetenként a tudatzavar súlyosbodásával), érzéksalódás, agresszív reakció, hallucináció (olyan dolgok látása, hallása és érzékelése, amelyek valójában nem léteznek), rémálom, csökkent szexuális vágy, elvonási tünetek;
- szerotonin-szindróma (súlyos gyógyszer-reakció), görcsroham, neuroleptikus malignus szindróma (idegrendszeri tünetekkel járó gyógyszer-reakció), szédülés, forgó jellegű szédülés, fejfájás, álmoság, nyugtalanság, csökkent éberség, remegés, homályos látás, emlékezetzavar, önkéntelen izommozgások, beszédképtelenség (expresszív afázia), zsibbadás, tartós izomösszehúzódás, megváltozott ízlelés;
- szívritmuszavarok, heves szívverés, lassú szívverés (bradikardia), szapora szívverés (tahikardia), EKG eltérések (QT-szakasz megnyúlása);
- vérnyomásesés ülő vagy fekvő helyzetből való hirtelen felálláskor (ortosztatikus hipotenzio), magas vérnyomás (hipertenzio), ájulás (szinkópe);

- orrdugulás;
- nehézlégzés;
- émelygés, hányás, szájszárazság, székrekedés, hasmenés, emésztési zavar, gyomorfájás, gyomor-bélhurut (gastroenteritisz), megnövekedett nyálképződés, bélelzáródás (paralitikus ileusz);
- májműködési zavarok (beleértve a sárgaságot és a májsejtkárosodást is), epepangás a májban;
- bőrkiütés, viszketés, fokozott veritékezés;
- végtagfájdalom, hátfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom;
- vizeletürítési rendellenességek;
- tartós, fájdalmas merevedés;
- gyengeség, vizenyő (ödéma), influenzához hasonló tünetek, fáradtság, mellkasi fájdalom, láz;
- májenzimek szintjének megemelkedése.

### **Hogyan kell a Trittico-t tárolni**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást, de gyermekektől elzárva tartandó!

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a Trittico XR 150 mg és 300 mg retard filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. április 15-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a Trittico XR 150 mg és 300 mg retard filmtabletta gyógyszerkészítményekre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Ausztria.

A készítmény hatóanyaga a trazodon-hidroklorid.

A beadvány típusa: önálló teljes, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerkészítmények forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 5. § (2) bekezdés szerinti, s egyben gyógyszer család-bővítés a 6. § (1) bekezdés szerint. A gyógyszer család további tagjai a 2002-ben engedélyezett Trittico AC 75 mg és 150 mg retard tabletták.

A most engedélyezésre kerülő új gyógyszerforma előnye, hogy összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat alapján a napi egyszeri bevétel esetén ugyanaz a leadott hatóanyag-mennyiség (AUC), mint a már forgalomban lévő tabletták esetén, de a  $C_{max}$  és  $C_{min}$  közötti különbségek steady state-ben kisebbek.

A készítmény terápiás javallata: a depresszió különféle formái, szorongással vagy a nélkül.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

A Trittico XR 150 mg és 300 mg retard filmtabletták trazodon-hidrokloridot tartalmaznak hatóanyagként.

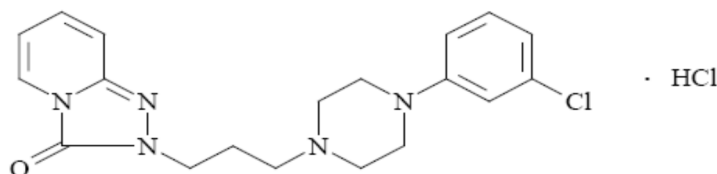
A beadvány típusa: nemzeti, családbővítés, önálló, teljes dokumentáció alapján.

### II.2 Hatóanyag

A trazodon-hidroklorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): trazodon-hidroklorid

Kémiai név: 2- {3-[4-(3-Klórphenil)-1-piperazinil]-propil} -1,2,4-triazolo [4,3-a] piridin-3(2H)-on-hidroklorid



A trazodon-hidroklorid fehér kristályos por, vízben, alkoholban, kloroformban mérsékelten oldódik. A molekula kiralitás-centrumot nem tartalmaz és polimorf módosulata nem ismert.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményeket dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: leírás, azonosítás, olvadáspont, 1% oldatának tisztasága, klorid-tartalom, szulfáthamu, nehézfémek, izzítási maradék, szárítási veszteség, tartalmi meghatározás, kromatográfiás tisztaság, rokon vegyületek, maradék oldószerek, részecskeméret-eloszlás, tömörített sűrűség.

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizálási Konferencia (ICH) Q3 útmutatóval – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást.

A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja fokozatos adagolást lehetővé tévő, napi egyszeri adagolású retard hatású tabletták kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatának eredményei alátámasztják.

A gyártástechnológia fejlesztésének leírása megfelelően részletes. Kísérleti adatokkal (mind *in vitro*, mind *in vivo*) igazolták, hogy a gyártási tétel méretének növelése és a gyártóhely áthelyezése nem befolyásolta a készítmény minőségét és teljesítőképességét.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: vízmentes kolloid szilícium dioxid, nátrium-sztearil-fumarát, hipromellóz, Contramid granulátum (hideden duzzadó módosított kukoricakeményítő). A filmbevonat sárga vas-oxidot, vörös vas-oxidot, talkumot, makrogol 3350-et, titán-dioxidot, részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol)-t tartalmaz.

Trittico XR 150 mg retard filmtabletta sárgás-bézs színű, hosszúkás, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott, a Trittico XR 300 mg retard filmtabletta bézs-narancs színű, hosszúkás, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott. Mindkét retard filmtabletta egyenlő adagokra osztható.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma cik-

kelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A farmakokinetikai, klinikai és bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékelték.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A retard filmtabletták csomagolása: fehér, átlátszatlan PVDC-PVC/Al buboréksomagolás.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt. A gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

#### **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A Trittico XR 150 mg és 300 mg retard filmtabletták minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek. A kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedély kiadásának.

### III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

#### III.1 Bevezetés

A beadvány jogalapja: önálló, gyógyszeres család-bővítés. A kérelmező saját, korábbi nem-klinikai vizsgálatainak benyújtásán kívül irodalmi összefoglalást is adott.

A készítmény hatóanyaga a trazodon triazolopiridin-származék, ami mind kémiai, mind farmakológiailag eltér a többi, jelenleg elérhető antidepresszántól. A hatóanyagot először az Angelini laboratórium fejlesztette ki 1965 júliusában, majd 1971-ben először Olaszországban vezették be a piacra. Ezt követően több országban is forgalomba került.

Hatásmechanizmusa kettős: a szerotonin visszavétel inhibitora és 5-HT<sub>2</sub>-receptor antagonist, ezért antidepresszáns és szedatív hatása is van.

#### III.2 Farmakológia

A trazodon depresszív zavarok, mint pl. a szorongással és alvászavarral járó depresszió kezelésében rövid időn belül hatékony (kb. 1 hét).

A trazodon a szerotonin-visszavétel inhibitora és 5-HT<sub>2</sub>-receptor antagonist. Nincs extrapyramidalis hatása és nem fokozza az adrenerg transzmissziót, mivel nem fejt ki anticholinerg hatást.

#### III.3 Farmakokinetika

A trazodon jól felszívódik az emésztőtraktusból. *In vitro* a trazodon terápiás koncentrációban 89-95%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. *In vitro* humán máj mikroszóma vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a trazodon főleg a citokróm P4503A4 (CYP3A4) által metabolizálódik: hidroxiláció, dealkiláció és N-oxidáció révén, fő metabolitja, a m-klorofenilpiperazin (m-CPP) a piperazinil nitrogénjének N-dealkilációjával keletkezik. Mindazonáltal a m-CPP metabolit expozíciója alacsony, kb. 1-2%-a az alapmolekuláénak. Az első alkalmazást követően a retard trazodon felezési ideje kb. 10-13 óra között változik. A korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a trazodon kis mértékben kiválasztódik az anyatejbe, azonban az aktív metabolit szintje nem ismert.

#### III. 4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan legtöbb farmako-toxikológia vizsgálat 10-20 vagy több évvel ezelőtt készült. Ennek ellenére jó minőségi sztenderdek mutatnak. Patkányokban akut toxikológiai vizsgálatot végeztek és Ames-teszt is készült.

A patkányokon végzett akut toxikológiai vizsgálat alapján az orális LD<sub>50</sub> 2000 mg/kg-nál nagyobb volt. Nem igazolt a vizsgálat klinikai vagy jelentős szövettani elváltozást.

A GLP alapján végzett Ames-teszt nem mutatott mutagenitási potenciált 5000 µg/lemez-ig.

### **III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés**

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést.

### **III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése**

A kérelmező benyújtotta a saját nem-klinikai vizsgálatait, és kimerítően taglalja az új, vonatkozó Contramid-technológia alkalmazását és annak nem-klinikai vetületét is.

A trazodon farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól benyújtott irodalmi összefoglalók megfelelőek.

A Trittico XR 150 mg és 300 mg retard filmtabletta készítmények forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A trazodon jól ismert triazolopiridin származék.

A beadvány: gyógyszer család-bővítés, a forgalomban lévő készítményeknél kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságú gyógyszer fejlesztése.

Az elnyújtott hatóanyag-leadás miatt a plazmakoncentráció egyenletesebben biztosítható, nincsenek benne kiugrások. Ezzel csökkenthető a dózisfüggő mellékhatások gyakorisága, és a napi egyszeri adagolással a betegek együttműködésének javulását várhatjuk. Mivel szedatív hatása is van, pozitívan hat a depresszióhoz társuló alvászavarra is.

### IV.2 Farmakokinetika

#### IV.2.1 Irodalmi adatok

Az alábbi táblázat tartalmazza az egyszeri 75 mg, 150 mg és 300 mg és ismételt 300 mg trazodont tartalmazó retard filmtabletta farmakokinetikai paramétereit. A 75 mg-os adag fél 150 mg-os tablettának felel meg.

	egyszeri adag			ismételt adag
	75 mg	150 mg	300 mg	300 mg
$C_{max}^*$ (ng/ml)	294 (71,4)	531 (143)	1179 (583)	2366 (920)
$AUC_{0-\infty}^*$ (h·ng/ml)	8658 (2833)	16388 (5419)	30983 (12522)	36535 (16091)
$T_{max}^{**}$ (h)	8,00 (2,00-30,0)	6,00 (2,00-30,0)	7,00 (2,00-14,0)	7,00 (1,00-16,0)

\* középérték (standard deviáció);

\*\* medián (intarvallum)

$C_{max}$  = maximális plazmakoncentráció;  $C_{max,ss}$  = maximális plazmakoncentráció steady-state állapotban;  $AUC_{0-\infty}$  = a görbe alatti terület 0 időtől és a végtelenbe extrapolálva;  $AUC_{ss}$  = a görbe alatti terület steady-state állapotban;  $T_{max}$  = a maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő

#### IV.2.2 Összehasonlító farmakokinetikai vizsgálat

Bioegyenértékűségi vizsgálatot nem végeztek.

Összehasonlító farmakokinetikai vizsgálatban (Krantz 2010) napi egyszer szedendő extended release (XR, a jelenlegi beadvány) és napi kétszer szedendő controlled release (AC, a gyógy-

szercsalád már forgalomban lévő tagja) tablettát hasonlított össze a kérelmező. A kétszeri bevétel esetén két  $C_{max}$  jelenik meg, az új tablettá esetében egy: a napi egyszeri bevétel esetén ugyanaz a leadott hatóanyag-mennyiség (AUC), de a  $C_{max}$  és  $C_{min}$  közötti különbségek steady state-ben kisebbek, ami az új gyógyszerforma előnye.

**Table 1** - Overall plan of biopharmaceutic studies

First author, year (study nr.)	Study design	Treatment	Number of subjects randomized/completed	Duration
<b>Krantz 2010</b> (23020)	Pivotal, open-label, laboratory-blind, multiple-dose, randomized, 2-period crossover study	300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets 150 mg trazodone controlled-release tablets (the same formulation authorized in Hungary)	32/26	1 week
<b>Mostert, 2008a</b> (22262)	Open-label, randomized, single-dose, 5-way crossover dose proportionality study; fasting conditions	1/2x150 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets (dose: 75 mg) 1x150 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets (dose: 150 mg) 1/2x300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets (dose: 150 mg) 1x300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets (dose: 300 mg) 1/2x150+1x300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets (dose: 375 mg)	45/43	1 day per period
<b>Mostert, 2008b</b> (22261)	Open-label, randomized, single-dose, 2-way crossover	300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets (fasting) 300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets (fed)	36/34	1 day per period
<b>Mostert, 2008c</b> (22263)	Open-label, randomized, single-dose, 3-way crossover chronopharmacokinetic study	300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets 10:00 AM (fasting) 300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets 18:15 PM (fed) 300 mg trazodone Contramid® prolonged-release tablets 10:00 PM (fasting)	30/24	1 day per period

### IV.3 Farmakodinámia

A trazodon a szerotonin-visszavétel inhibitora és 5-HT<sub>2</sub>-receptor antagonist. Nincs extrapyramidalis hatása és nem fokozza az adrenerg transzmissziót, mivel nem fejt ki anticholinerg hatást.

#### IV.4 Klinikai hatásosság

A kérelmező 2007-ben végzett egy III. fázisú, multicentrikus, kettősvak, randomizált klinikai vizsgálatot az új gyógyszerformájú készítménnyel; unipoláris depresszióval (DSM IV szerint MDD) küzdő betegekben placeboval történő összehasonlítás céljából.

Teszt-készítmények: 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg és 375 mg hatáserősségűek, 202 beteg kapta. Az átlagos trazodon-dózis 310 mg volt. A referens készítmény a fentiekhez illeszkedő placebo, 204 beteg kapta.

A 2 hetes (titrálás) + 8 hetes (kezelés) vizsgálat eredményei egyértelműen igazolták a placeboval szembeni hatásosságot.

#### IV.5 Klinikai biztonságosság

Az előzőekben tárgyalt, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat során az aktív kar biztonságosságát tekintve is összemérhető volt a placeboval, bár szinte minden aktív karon lévő beteg jelentett legalább egy mellékhatást, mely nem volt súlyos.

A trazodon ismert biztonságossági profilját támasztják alá az A.C.R.A.F. S.p.A által kiadott PSUR farmakovigilancia adatai is (Caranti 2011).

#### IV.6 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	A trazodonnal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Alkohol- és hipnotikum intoxikáció. Akut myocardialis infarctus. Agranulocytosis előfordulása. Hipotónia, syncope és aluszékonyság előfordulása (különösen időseknél) QT intervallum megnyúlásának előfordulása (beleértve a Torsade de pointes-t is).
Fontos lehetséges kockázatok	Alkalmazás gyermekeknél és 18 éves kor alatti serdülőknél. Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok vagy a klinikai állapot romlása. Alkalmazás epilepsziás betegeknél. Alkalmazás súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél. Alkalmazás szívbetegeknél. Alkalmazás hyperthyreosisban szenvedő betegeknél. Alkalmazás vizeleti zavarokkal küszködő betegeknél. Alkalmazás akut, zártzúgú glaucomával, megnövekedett intraocularis nyomással küszködő betegeknél. Alkalmazás skizofréniában vagy egyéb pszichotikus betegségekben szenvedő betegeknél. Interakció egyéb szerotonerg anyagokkal (egyéb pszichotrópok) és antipszichotikumokkal. Interakció potens CYP3A4 inhibitorokkal. Interakció antihipertenzív szerekkel (különösen időseknél). Priapismus előfordulása. Gyógyszerelési hibák.
Hiányzó információ	Terhesség és szoptatás

*A Farmakovigilancia Tervben szereplő, az engedélyezést követően folyamatban lévő és tervezett további vizsgálatok*

Nem terveztek ilyen vizsgálatot, s ez elfogadható.

*Az engedélyezést követő, a hatékonyságra vonatkozó fejlesztési terv összefoglalása*

Nem nyújtottak be ilyen tervet, az adott esetben ez elfogadható.

*A kockázatcsökkentő intézkedések*

Általános rutin kockázatcsökkentő intézkedés: a rendelkezés/osztályozás (kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer).

A kockázatcsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

<i>Gyógyszerbiztonsági aggály</i>	<i>Rutin kockázatcsökkentő intézkedések</i>	<i>Kiegészítő kockázatcsökkentő intézkedések</i>
A trazodonnal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység	A trazodon ellenjavallt a túlérzékeny betegeknek. Lásd az alkalmazási előírás 4.3 és betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkohol- és hipnotikum intoxikáció	A trazodon ellenjavallt alkohol- és hipnotikum intoxikációban. Lásd az alkalmazási előírás 4.3, 4.5 és a betegtájékoztató 2. pontjában	Nincs
Akut myocardialis infarctus	A trazodon ellenjavallt akut myocardialis infarctusban. Lásd az alkalmazási előírás 4.3 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Agranulocytosis előfordulása	Hematológiai vizsgálat javasolt a trazodon alkalmazása alatt, mivel agranulocitózis előfordulhat. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Hipotónia, syncope és aluszékonyság előfordulása (különösen idősek-nél)	Körültekintő adagolás javasolt a trazodon alkalmazása alatt, mivel hipotónia, syncope és aluszékonyság előfordulhat (különösen idősek-nél). Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
QT intervallum megnyúlásának előfordulása (beleértve a Torsade de pointes-t is)	Körültekintő adagolás javasolt a trazodon alkalmazása alatt, mivel QT intervallum megnyúlás (beleértve a Torsade de pointes-t is) előfordulhat, különösen ismert szív-érrendszeri betegségben szenvedőknél. Lásd az alkalmazási előírás 4.4, 4.5 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkalmazás gyermekek-nél és 18 éves kor alatti serdülőknél	A trazodon alkalmazása gyermekek-nél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt. Lásd az alkalmazási előírás 4.2, 4.4 és a betegtájékoztató 2. és 3. pontjában.	Nincs

Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok vagy a klinikai állapot romlása	A trazodon kezelés alatt gondos megfigyelés javasolt, mivel öngyilkossági kísérletek/gondolatok vagy a klinikai állapot romlása fordulhat elő (különösen azok, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt). Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkalmazás epilepsziás betegeknél	Körültekintő adagolás és rendszeres ellenőrzés javasolt a trazodon alkalmazása alatt, ha trazodont epilepsziás beteg szed. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkalmazás súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél	Körültekintő adagolás és rendszeres ellenőrzés javasolt a trazodon alkalmazása alatt, ha a beteg súlyos vese- vagy májkárosodásban szenved. Lásd az alkalmazási előírás 4.2, 4.4 és a betegtájékoztató 2. és 3. pontjában.	Nincs
Alkalmazás szívbetegeknél	Körültekintő adagolás és rendszeres ellenőrzés javasolt a trazodon alkalmazása alatt szívbetegeknél. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkalmazás hyperthyreosisban szenvedő betegeknél	Körültekintő adagolás és rendszeres ellenőrzés javasolt a trazodon alkalmazása alatt hyperthyreosisban szenvedő betegeknél. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkalmazás vizeleti zavarokkal küszködő betegeknél	Körültekintő adagolás és rendszeres ellenőrzés javasolt a trazodon alkalmazása alatt vizeleti zavarokkal küszködő betegeknél. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkalmazás akut, zártzúgú glaucomával, megnövekedett intraocularis nyomással küszködő betegeknél	Körültekintő adagolás és rendszeres ellenőrzés javasolt a trazodon alkalmazása alatt akut, zártzúgú glaucomával, megnövekedett intraocularis nyomással küszködő betegeknél. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Alkalmazás skizofréniában vagy egyéb pszichotikus betegségekben szenvedő betegeknél	A trazodon alkalmazását azonnal abba kell hagyni és haldéktalanul orvoshoz fordulni, ha a trazodont szedő beteg skizofréniában vagy egyéb pszichotikus betegségekben szenved, mert a pszichotikus tünetei rosszabbodhatnak. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Interakció egyéb szerotonerg anyagokkal (egyéb pszichotrópok) és antipszichotikumokkal	Körültekintő adagolás (dózis csökkentés) javasolt, ha a beteg trazodont szed egyidejűleg egyéb szerotonerg hatóanyagokkal (egyéb pszichotrópok) és antipszichotikumokkal. Lásd az alkalmazási előírás 4.4, 4.5 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs

Interakció potens CYP3A4 inhibitorokkal	Megfontolandó a trazodon adagjának csökkentése, ha potens CYP3A4 inhibitorral való együttadására kerül sor. Lásd az alkalmazási előírás 4.4, 4.5 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Interakció antihipertenzív szerekkel (különösen időseknel)	Megfontolandó az antihipertenzív szer adagjának csökkentése - különösen időseknel -, ha a beteg trazodonnal együtt szedi. Lásd az alkalmazási előírás 4.4, 4.5 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Priapismus előfordulása	A trazodon szedését azonnal abba kell hagyni, ha ez a súlyos mellékhatás kialakul. Lásd az alkalmazási előírás 4.4 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs
Gyógyszerezési hibák	A tablettát üres gyomorra kell bevenni. Lásd az alkalmazási előírás 4.2 és a betegtájékoztató 3. pontjában.	Nincs
Terhesség és szoptatás	A trazodon terhesség és szoptatás alatti alkalmazását speciális esetekre kell korlátozni, és a kezelőorvosnak gondosan mérlegelnie kell a kockázat/előny arányt. A trazodon szülésig való alkalmazása esetén az újszülöttet meg kell figyelni elvonási tünetek vonatkozásában. Megfontolandó a hatóanyag anyatejbe való kiválasztódásának valószínűsége. Lásd az alkalmazási előírás 4.6 és a betegtájékoztató 2. pontjában.	Nincs

#### IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A Trittico XR 150 és 300 mg retard filmtabletta kedvező farmakokinetikai tulajdonságait, klinikai hatásosságát és biztonságosságát a kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból nincs akadálya az önálló beadványként történő engedélyezésnek.

## **V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT**

### **Összefoglalás**

A beadvány a trazodon új gyógyszerformájú, nyújtott hatóanyag-leadást biztosító készítménye.

A kért javallat: a depresszió különféle formái szorongással vagy a nélkül.

A beadványban a kérelmező bizonyította, hogy a nyújtott hatóanyag-leadásnak köszönhetően a plazmakoncentráció egyenletesebben biztosítható, nincsenek benne kiugrások. Ezzel csökkenthető a dózisfüggő mellékhatások gyakorisága, és a napi egyszeri adagolással a betegek együttműködésének javulását várhatjuk. Mivel szedatív hatása is van, pozitívan hat a depresszióhoz társuló alvászavarra is.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A trazodonra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét, amelyet a kérelmező is alátámasztott.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív. A Trittico XR 150 mg és 300 mg retard filmtabletta gyógyszerkészítmények forgalomba hozatali engedély kiadható.

### **Osztályozás**

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

### **Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival**

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

## **VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét**

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

<b>Tárgy</b>	<b>Iktatószám</b>	<b>A termékinformációt érinti:</b>	<b>Az eljárás megkezdésének kelte</b>	<b>Az eljárás befejezésének kelte</b>	<b>Engedélyezve vagy elutasítva</b>	<b>Értékelő jelentés csatolva:</b>