

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trazodone EG 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Trazodone EG contient 100 mg de chlorhydrate de trazodone.

Excipient à effet notoire:

Les comprimés contiennent du lactose. Les comprimés de Trazodone EG 100 mg contiennent 169,2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trazodone EG 100 mg comprimés.

Comprimés blancs en forme de gélule présentant une triple barre de cassure. Le comprimé mesure environ 18,5 mm de long sur 6,7 mm de large.

Le comprimé peut être divisé en doses égales s'il est brisé en son milieu, en une dose de trois quarts de comprimé et une d'un quart s'il est brisé au niveau d'une des barres de cassure latérales ou en quatre doses égales d'un quart de comprimé s'il est brisé au niveau des trois barres de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trazodone EG est indiqué en cas d'épisode de dépression majeure.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes:

La posologie optimale doit être déterminée individuellement en fonction de chaque patient.

La posologie initiale est de 150 mg par jour, à administrer en plusieurs doses après la prise d'aliments ou en dose unique à l'heure du coucher.

Cette posologie sera augmentée tous les 3 à 4 jours à raison de 50 mg par jour (de préférence à l'heure du coucher) jusqu'à atteindre l'effet thérapeutique optimal.

La dose journalière peut passer à 400 mg, à administrer en plusieurs doses après la prise d'aliments ou en dose unique à l'heure du coucher. Lors de l'administration en plusieurs doses, la plus grande part de la quantité journalière doit être prise à l'heure du coucher.

Chez les patients hospitalisés, la dose quotidienne maximale peut être portée par paliers à un maximum de 600 mg par jour, à administrer en plusieurs doses.

Une fois une dose efficace atteinte, la réponse clinique apparaît habituellement en deux à quatre semaines. Chez les non-répondeurs, la posologie peut être portée au maximum recommandé. Si, par la suite, aucune réaction n'apparaît après deux à quatre semaines, la thérapie doit être arrêtée.

Une fois une réponse clinique satisfaisante atteinte, la posologie doit être maintenue pendant un minimum de quatre semaines. Après cette période, la posologie peut généralement être réduite par paliers, en fonction de la réaction au traitement. Les patients doivent rester sous la plus faible dose efficace et être périodiquement réévalués pour déterminer s'il faut poursuivre le traitement d'entretien.

Il est généralement préférable de continuer la thérapie jusqu'à ce que le patient soit asymptomatique pendant quatre à six mois ; la posologie peut ensuite être réduite par paliers jusqu'à l'arrêt complet.

Personnes âgées:

Chez les personnes très âgées ou frêles, la posologie de départ recommandée est réduite à 100 mg par jour, à administrer en plusieurs doses ou en une seule dose vespérale (voir rubrique 4.4). Elle peut ensuite être augmentée par paliers, comme décrit dans la rubrique « Adultes », sous surveillance et en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Généralement, l'administration de doses uniques supérieures à 100 mg doit être évitée chez ces patients. Il est peu probable de devoir dépasser une dose de 300 mg par jour.

Population pédiatrique:

L'utilisation de Trazodone EG est déconseillée chez les enfants de moins de 18 ans étant donné le manque de données de sécurité et / ou d'efficacité.

Insuffisance hépatique:

La trazodone subit un métabolisme hépatique intense (voir rubrique 5.2) et a également été associée à une hépatotoxicité (voir rubriques 4.4 et 4.8). Il convient donc d'être prudent au moment de la prescrire à des patients atteints d'insuffisance hépatique, surtout si celle-ci est sévère. Un suivi périodique de la fonction hépatique doit être envisagé.

Insuffisance rénale:

Aucun ajustement de la posologie n'est habituellement nécessaire, mais il convient d'être prudent avant de prescrire ce médicament à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir également rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Il est possible de réduire les effets indésirables (augmentation de la résorption et diminution de la concentration plasmatique maximale) en prenant le chlorhydrate de trazodone après un repas.

Les comprimés doivent être pris avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. un verre d'eau) directement après un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Intoxication alcoolique et intoxication par hypnotiques.

Infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde:

Population pédiatrique

La trazodone ne doit pas être utilisée pour traiter les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Des comportements de type suicidaire (tentative de suicide et pensées suicidaires) et une hostilité (principalement sous la forme d'une agressivité, de comportements d'opposition et d'accès de colère) ont été plus fréquemment observés sous antidépresseurs que sous placebo lors des essais cliniques portant sur les enfants et les adolescents. Il faut également savoir que l'on ne dispose pas, pour les enfants et les adolescents, de données de sécurité à long terme concernant la croissance, la maturation et le développement cognitif et comportemental.

Suicide / pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, de comportements d'autodestruction et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une telle amélioration peut ne pas se manifester au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés entre-temps. L'expérience clinique générale enseigne que le risque de suicide peut augmenter au cours des premiers stades de la récupération.

On sait que les patients qui comptent des antécédents d'événements de type suicidaire ou qui présentent une importante idéation suicidaire avant de commencer leur traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentative de suicide et qu'ils doivent donc être étroitement suivis pendant leur thérapie. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'utilisation de médicaments antidépresseurs chez des patients adultes présentant des affections psychiatriques a révélé une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs par comparaison au placebo chez les patients de moins de 25 ans.

La thérapie médicamenteuse doit se doubler d'une surveillance étroite des patients, en particulier de ceux qui sont à haut risque, surtout en début de traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leurs aidants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller attentivement toute aggravation clinique, apparition de comportements ou de pensées suicidaires ou modification inhabituelle du comportement et de solliciter immédiatement un avis médical si ces symptômes se présentent.

Pour réduire autant que possible le risque éventuel de tentative de suicide, en particulier lors de l'instauration de la thérapie, il ne faut prescrire que des quantités limitées de trazodone à chaque consultation.

Il est recommandé de respecter une administration prudente et une surveillance régulière chez les patients présentant les affections suivantes:

- Épilepsie, il faut éviter les augmentations ou diminutions particulièrement brusques de la posologie
- Patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, surtout si elles sont sévères
- Patients souffrant d'une maladie cardiaque, p. ex. insuffisance cardiovasculaire, angine de poitrine, troubles de la conduction ou bloc AV de divers degrés, arythmies, infarctus récent du myocarde, syndrome du QT long congénital ou bradycardie. La trazodone doit être utilisée de façon particulièrement prudente chez ces patients.
- Patients souffrant d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie. Ces troubles électrolytiques augmentent le risque d'arythmies malignes et doivent être corrigés avant d'instaurer le traitement par trazodone.
- Hyperthyroïdie
- Troubles mictionnels, p. ex. par hypertrophie prostatique, bien qu'il ne faille pas s'attendre à des problèmes, car l'effet anticholinergique de la trazodone est faible

- Glaucome aigu à angle étroit, élévation de la pression intraoculaire, bien qu'il ne faille pas s'attendre à des modifications majeures étant donné le faible effet anticholinergique de la trazodone

Si une jaunisse apparaît chez un patient, la thérapie par trazodone doit être abandonnée.

Troubles psychotiques

L'administration d'antidépresseurs à des patients présentant une schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques peut entraîner un risque d'aggravation des symptômes psychotiques. Les pensées paranoïdes peuvent s'amplifier. Pendant une thérapie par trazodone, la phase dépressive d'une psychose maniaco-dépressive peut se transformer en phase maniaque. Dans ce cas, l'administration de trazodone doit être arrêtée.

Millepertuis

Des effets indésirables peuvent se produire à une plus grande fréquence en cas d'utilisation concomitante de trazodone et de remèdes phytothérapeutiques contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Des interactions de type syndrome sérotoninergique / syndrome malin des neuroleptiques ont été décrits dans des cas d'utilisation concomitante d'autres substances à action sérotoninergique, telles que d'autres antidépresseurs (p. ex. antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSN et IMAO), des triptans et des neuroleptiques. Des syndromes malins des neuroleptiques d'évolution fatale ont été signalés en cas de coadministration avec des neuroleptiques, dont on sait que ce syndrome constitue une de leurs réactions médicamenteuses indésirables possibles (voir rubriques 4.5 et 4.8). Le traitement par trazodone doit être arrêté immédiatement.

Comme l'agranulocytose peut se révéler cliniquement par des symptômes d'allure grippale, un mal de gorge et une fièvre, il est recommandé de vérifier l'hématologie dans ce type de circonstances.

Des cas d'hypotension, y compris d'hypotension orthostatique et de syncope, ont été signalés chez des patients traités par trazodone. L'administration concomitante d'une thérapie antihypertensive et de trazodone peut exiger une réduction de la posologie du médicament antihypertenseur. Les patients âgés sont souvent plus sensibles aux antidépresseurs; ils peuvent en particulier plus souvent souffrir d'hypotension orthostatique et d'autres effets anticholinergiques de la trazodone, ou de somnolence ou d'hyponatrémie. Une attention particulière doit être accordée au risque d'effets additifs en cas d'association avec des médicaments tels que d'autres psychotropes ou des antihypertenseurs, ou en présence de facteurs de risque tels qu'une maladie concomitante pouvant renforcer ces réactions. Il est recommandé d'informer le patient/le personnel soignant concernant le risque de présenter ces réactions et de surveiller étroitement le patient concernant ces effets après l'instauration du traitement, avant et après toute augmentation de la dose.

La trazodone est un antidépresseur sédatif et entraîne une somnolence, en particulier au début du traitement (voir rubriques 4.7 et 4.8)

Après une thérapie par trazodone, en particulier si elle est prolongée, une diminution de la dose par paliers jusqu'à l'arrêt est recommandée, pour réduire autant que possible la survenue de symptômes de sevrage caractérisés par des nausées, des céphalées et un malaise.

Des cas d'allongement de l'espace QT ont été signalés sous trazodone (voir rubrique 4.8). Il est conseillé de se montrer prudent au moment de prescrire la trazodone en même temps que des médicaments connus pour prolonger l'espace QT, p. ex. antiarythmiques de classe IA et III, antipsychotiques (p. ex. dérivés de la phénothiazine, pimozide, halopéridol), antidépresseurs tricycliques, certains agents antimicrobiens (p. ex. sparfloxacine, moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, traitement contre la malaria, en particulier l'halofantrine), certains antihistaminiques (astémizole, mizolastine). La trazodone doit être

utilisée avec précaution chez les patients que l'on sait atteints d'une maladie cardiovasculaire, y compris si elle s'accompagne d'un allongement de l'espace QT.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une élévation des taux sériques de trazodone. Voir rubrique 4.5 pour toute information complémentaire.

Comme c'est le cas pour d'autres médicaments présentant une activité alpha-adrénergique, la trazodone a très rarement été associée au priapisme.

Celui-ci peut être traité par une injection intracaverneuse d'un agent alpha-adrénergique, p. ex. l'adrénaline ou le métaraminol. Des cas de priapisme induit par la trazodone ont toutefois exigé une intervention chirurgicale ou entraîné une dysfonction sexuelle définitive. Les patients présentant cet effet indésirable soupçonné doivent immédiatement cesser la prise de trazodone.

Ce produit contient du lactose monohydraté (voir rubrique 6.1 Liste des excipients). Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Généralités:

Les effets sédatifs des médicaments antipsychotiques, hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques et antihistaminiques peuvent être amplifiés; une réduction de la dose est recommandée dans ces circonstances.

Le métabolisme des antidépresseurs est accéléré par les effets hépatiques des contraceptifs oraux, de la phénytoïne, de la carbamazépine et des barbituriques. Le métabolisme des antidépresseurs est inhibé par la cimétidine et certains autres antipsychotiques.

Inhibiteurs du CYP3A4:

Des études *in vitro* du métabolisme du médicament indiquent l'existence d'un risque d'interactions médicamenteuses en cas d'association de trazodone à des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que l'érythromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, l'indinavir et la néfazodone. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent probablement entraîner de substantielles élévations des concentrations plasmatiques de trazodone. Des études *in vivo* menées sur des volontaires en bonne santé ont confirmé que l'administration d'une posologie de ritonavir de 200 mg 2x/j augmente les taux plasmatiques de trazodone de plus de deux fois, avec pour résultat, l'apparition de nausées, syncope et hypotension. Si le chlorhydrate de trazodone est associé à un inhibiteur puissant du CYP3A4, il faut envisager de réduire la dose de trazodone. La coadministration de trazodone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit toutefois être évitée dans la mesure du possible.

Carbamazépine:

La coadministration se traduit par une réduction des concentrations plasmatiques de trazodone. L'utilisation concomitante de carbamazépine, 400 mg par jour, entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de trazodone et de son métabolite actif m-chlorophénylpipérazine de 76 et 60 %, respectivement. Les patients doivent être attentivement suivis pour vérifier si une augmentation de la dose de trazodone s'impose.

Antidépresseurs tricycliques:

L'administration concomitante doit être évitée étant donné le risque d'interaction. Il faut souligner qu'un syndrome sérotoninergique et des effets cardiovasculaires indésirables peuvent résulter de cette administration concomitante.

Fluoxétine:

De rares cas d'élévation des taux plasmatiques de trazodone et du nombre d'effets indésirables ont été signalés en cas de combinaison de trazodone et de fluoxétine, un inhibiteur des CYP1A2/2D6. Le mécanisme sous-jacent de cette interaction pharmacocinétique n'est pas totalement compris. Une interaction pharmacodynamique (syndrome sérotoninergique) n'a pas pu être exclue.

Inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO):

Des suspicions d'interactions avec les inhibiteurs des monoamine oxydases ont occasionnellement été signalées. Bien que certains cliniciens administrent les deux médicaments concomitamment, l'utilisation de trazodone en même temps que des IMAO ou dans les deux semaines de leur arrêt n'est pas recommandée. L'administration d'IMAO dans la semaine qui suit l'arrêt de la thérapie par trazodone est également déconseillée.

Phénothiazines:

Une hypotension orthostatique sévère a été observée lors de l'utilisation concomitante de phénothiazines, p. ex. chlorpromazine, fluphénazine, lévomépromazine, perphénazine.

Anesthésiques / relaxants musculaires:

Le chlorhydrate de trazodone peut renforcer les effets des relaxants musculaires et des anesthésiques volatiles et il convient d'être prudent dans ces circonstances.

Alcool:

La trazodone amplifie les effets sédatifs de l'alcool. Il faut donc éviter de consommer de l'alcool pendant une thérapie par trazodone.

Lévodopa:

Les antidépresseurs peuvent accélérer le métabolisme de la lévodopa.

Autres

L'utilisation concomitante de trazodone avec des médicaments connus pour allonger l'espace QT peut augmenter le risque d'arythmies ventriculaires, dont la torsade de pointes. La prudence est de rigueur en cas de co-administration de ces médicaments avec la trazodone.

Médicaments antihypertenseurs:

La trazodone n'est qu'un très faible inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et elle ne modifie pas la réaction de la tension artérielle à la tyramine ; une perturbation de l'action hypotensive des composés de type guanéthidine est peu probable. Des études menées sur des animaux de laboratoire laissent toutefois penser que la trazodone peut inhiber la plupart des actions aiguës de la clonidine. En ce qui concerne les autres types de médicaments antihypertenseurs, il convient d'envisager le risque de potentialisation, même si aucune interaction clinique n'a été signalée.

Millepertuis:

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents en cas d'administration concomitante de trazodone et de préparations contenant de l'*Hypericum perforatum*.

Warfarine:

Des variations du temps de prothrombine ont été signalées chez des patients traités simultanément par trazodone et warfarine.

Digoxine:

L'utilisation concomitante de trazodone peut entraîner une élévation des taux sériques de digoxine. Il faut envisager un suivi des taux sériques chez ces patients.

Phénytoïne:

L'utilisation concomitante de trazodone peut entraîner une élévation des taux sériques de phénytoïne. Il faut envisager un suivi des taux sériques chez ces patients.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse:

Il existe des données limitées (moins de 200 grossesses) sur l'utilisation de la trazodone chez la femme enceinte. Les données recueillies sur les grossesses exposées n'indiquent aucun effet indésirable de la trazodone sur la grossesse ni sur la santé du fœtus / nouveau-né. Nous ne disposons d'aucune autre donnée épidémiologique pertinente.

Selon certaines données épidémiologiques, l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, en particulier à la fin de celle-ci, peut augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN). Le risque observé était de 5 cas pour 1 000 grossesses environ. Dans la population générale, on constate 1 à 2 cas d'HPPN pour 1 000 grossesses.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition et le développement postnatal aux doses thérapeutiques (voir également rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la trazodone pendant la grossesse. Il convient d'être prudent au moment de la prescription aux femmes enceintes. Quand la trazodone est utilisée jusqu'à l'accouchement, il faut rechercher l'apparition de symptômes de sevrage chez les nouveau-nés.

Allaitement:

On ignore l'ampleur de l'excrétion de la trazodone et de ses métabolites dans le lait maternel.

Un risque pour le nourrisson ne peut être exclu. Il convient de décider soit d'arrêter l'allaitement soit d'interrompre / de s'abstenir du traitement par trazodone, en comparant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant aux avantages du traitement pour la mère.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Trazodone EG n'a qu'une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis des risques de la conduite automobile ou de la manipulation de machines tant qu'ils ne sont pas sûrs de ne pas être affectés de somnolence, sédation, étourdissements, état confusionnel ou vue brouillée.

4.8 Effets indésirables

Des cas d'idéation suicidaire et de comportements suicidaires ont été signalés lors de traitements par trazodone ou peu après leur arrêt (voir rubrique 4.4.).

Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées sont: étourdissements, somnolence, fatigue, nervosité et sécheresse buccale.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Certains des effets indésirables rapportés figurent parmi les symptômes couramment signalés en cas de dépression non traitée, p. ex. inhibition, sécheresse buccale, constipation, tremblements et étourdissements.

La fréquence est définie de la façon suivante: très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Rare: dyscrasies sanguines, dont agranulocytose, éosinophilie, leucopénie, thrombopénie et anémie

Affections du système immunitaire:

Fréquent: réactions allergiques

Affections endocriniennes:

Fréquence indéterminée: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Fréquent: prise de poids, anorexie et augmentation de l'appétit

Peu fréquent: perte de poids

Fréquence indéterminée: hyponatrémie¹⁾

Affections psychiatriques:

Très fréquent: nervosité

Fréquent: aphasia d'expression, état confusionnel, désorientation, manie, agitation (cas très occasionnels d'exacerbations allant jusqu'au délire), réactions agressives, hallucinations

Fréquence indéterminée: aggravation d'idées délirantes, inhibition, anxiété, idéation suicidaire et comportement suicidaire²⁾, insomnie, cauchemars, syndrome de sevrage

Affections du système nerveux:

Très fréquent: étourdissements, somnolence³⁾

Fréquent: acouphènes, céphalées, tremblements

Peu fréquent: syndrome sérotoninergique⁴⁾, convulsions

Rare: myoclonie

Très rare: syndrome malin des neuroleptiques

Fréquence indéterminée: vertige, agitation, réduction de la vigilance, trouble de la mémoire, paresthésie, dystonie

Affections oculaires:

Fréquent: troubles de l'accommodation et de la vue, parfois glaucome, prurit oculaire, vue brouillée

Affections cardiaques:

Fréquent: palpitation⁵⁾, bradycardie, tachycardie

Fréquence indéterminée: arythmies cardiaques⁶⁾ (dont torsade de pointes, couplets ventriculaires prématurés, tachycardie ventriculaire), anomalies de l'ECG (allongement de l'intervalle QT)

Affections vasculaires:

Fréquent: hypotension orthostatique, hypertension, syncope

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: congestion nasale / sinusale

Peu fréquent: dyspnée

Affections gastro-intestinales:

Très fréquent: sécheresse buccale

Fréquent: modifications du goût, flatulences, nausées, vomissements, constipation et diarrhée, dyspepsie, douleur à l'estomac, gastro-entérite

Fréquence indéterminée: perforation intestinale, iléus paralytique, spasme gastro-intestinal et hernie hiatale, augmentation de la salivation

Affections hépatobiliaires:

Rare: anomalies de la fonction hépatique (dont jaunisse et lésion hépatocellulaire)⁷⁾

Fréquence indéterminée: cholestase intrahépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent: éruption cutanée, prurit

Fréquence indéterminée: hyperhidrose

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Fréquent: asthénie, douleur thoracique, douleur dans les membres, douleur dorsale

Fréquence indéterminée: myalgie, arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires:

Fréquence indéterminée: retard à la miction, troubles mictionnels

Affections des organes de reproduction et du sein:

Peu fréquent: diminution de la libido

Très rare: priapisme⁸⁾

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent: transpiration, bouffées de chaleur, œdème, symptômes pseudo-grippaux

Fréquence indéterminée: faiblesse, fatigue, fièvre

Investigations:

Fréquence indéterminée: élévation des enzymes hépatiques

¹⁾ Le statut liquidien et électrolytique des patients symptomatiques doit être surveillé.

²⁾ Voir également rubrique 4.4.

³⁾ La trazodone est un antidépresseur sédatif, et la somnolence parfois ressentie lors des premiers jours de traitement disparaît habituellement en cours de thérapie.

⁴⁾ En particulier en cas d'administration concomitante d'autres médicaments psychotropes.

⁵⁾ Des études cliniques portant sur des patients déjà atteints d'une maladie cardiaque ont montré que la trazodone peut être arythmogène chez certains patients de cette population. Parmi les arythmies identifiées figurent des contractions ventriculaires prématurées isolées, des couplets ventriculaires et de courts épisodes de tachycardie ventriculaire (3 à 4 battements).

⁶⁾ Des études cliniques portant sur des patients déjà atteints d'une maladie cardiaque laissent penser que la trazodone peut être arythmogène chez certains patients de cette population.

⁷⁾ De rares cas d'effets indésirables, parfois sévères, ont été signalés sur la fonction hépatique. Si de tels effets apparaissent, la trazodone doit immédiatement être arrêtée.

⁸⁾ Voir également rubrique 4.4.

Considérations générales:

La trazodone n'a aucun effet sur les valeurs de la pCO₂ et de la pO₂ artérielles des patients présentant une insuffisance respiratoire sévère liée à une maladie bronchique ou pulmonaire chronique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

E-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes:

La réaction la plus fréquemment signalée après un surdosage comprenait une somnolence, des étourdissements, des nausées et des vomissements. Dans des cas plus graves, un coma, des convulsions, une hyponatrémie, une hypotension, une tachycardie et une insuffisance respiratoire ont été signalés. Le tableau cardiaque peut comprendre bradycardie, allongement de l'intervalle QT et torsade de pointes. Les symptômes peuvent apparaître dans les 24 heures ou plus après le surdosage.

La prise d'une dose excessive de trazodone en même temps que d'autres médicaments antidépresseurs peut entraîner un syndrome sérotoninergique.

Prise en charge:

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la trazodone. L'administration de charbon activé doit être envisagée chez tout adulte ayant ingéré plus de 1 g de trazodone ou chez tout enfant ayant avalé plus de 150 mg de trazodone, dans l'heure précédant le premier examen. Comme solution de rechange chez l'adulte, un lavage gastrique peut être envisagé dans l'heure qui suit l'ingestion d'une dose excessive susceptible de mettre la vie en danger.

Garder le patient en observation pendant au moins les 6 heures suivant l'ingestion (ou 12 heures en cas de prise d'une préparation à libération prolongée). Surveiller la TA, le pouls et l'échelle de coma de Glasgow (GCS). Surveiller la saturation en oxygène en cas de dégradation du GCS. Un suivi cardiaque est indiqué chez les patients symptomatiques.

Un accès bref et unique de convulsions n'exige pas de traitement. Maîtriser les crises fréquentes ou prolongées de convulsions à l'aide de diazépam intraveineux (0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel) ou de lorazépam (4 mg chez l'adulte et 0,05 mg/kg chez l'enfant). Si ces mesures ne maîtrisent pas les accès de convulsions, une perfusion intraveineuse de phénytoïne peut être utile. Administrer de l'oxygène et corriger l'équilibre acido-basique et les troubles métaboliques si nécessaire.

Le traitement doit être symptomatique et de soutien en cas d'hypotension et de sédation excessive. Si une hypotension profonde persiste, envisager l'utilisation d'inotropes, p. ex. dopamine ou dobutamine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres antidépresseurs

Code ATC: NO6AX05

Mécanismes d'action

La trazodone est un antidépresseur sédatif présentant un double mécanisme d'action sérotoninergique. La trazodone inhibe la recapture présynaptique de la sérotonine et bloque les récepteurs 5HT_{2A} postsynaptiques.

Le composant sédatif de l'action est probablement dû à l'affinité antagoniste relativement intense pour les récepteurs α_1 centraux et une affinité antagoniste relativement faible pour les récepteurs H₁.

Outre son effet antidépresseur et anxiolytique, la trazodone offre des propriétés prosexuelles (amélioration de la libido et de la puissance d'érection). Le mécanisme de cette action reste toutefois inconnu. Des mécanismes anti- α_1 , anti- α_2 adrénergiques et anti-sérotoninergiques sont envisagés en périphérie et au niveau du système nerveux central.

La trazodone n'a aucune affinité significative pour les récepteurs β -adrénergiques, histaminergiques H₂, dopaminergiques et cholinergiques.

La trazodone s'est révélée efficace dans divers modèles animaux comportementaux et pharmacologiques utilisés dans l'étude des effets antidépresseurs.

Le métabolite actif mCPP (m-chlorophénylpipérazine) est un agoniste non spécifique des récepteurs de la sérotonine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après son administration orale, le chlorhydrate de trazodone est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, avec un T_{max} de 0,5 à 2 heures, et sa biodisponibilité est d'environ 65 %. Quand la trazodone est prise avec des aliments, il peut se produire une légère augmentation (jusqu'à 20 %) de la quantité totale de médicament absorbée (ASC), alors que la vitesse d'absorption est ralentie (C_{max} réduite et t_{max} plus tardif). L'administration après la prise d'aliments réduit au maximum le risque d'effets indésirables. Les taux plasmatiques à l'équilibre sont atteints après environ quatre jours d'administration du médicament.

Distribution

La trazodone ne semble pas s'accumuler de façon sélective, même si les concentrations peuvent être plus élevées dans le foie, la moelle osseuse et le cerveau. Elle est liée à 85 – 95 % aux protéines plasmatiques, avec un volume de distribution (V_d) de 0,84 ± 0,16 l/kg après la prise d'une dose orale unique de 100 mg.

Biotransformation

Après son absorption, la trazodone subit un métabolisme hépatique intense par oxydation et hydroxylation en divers métabolites. Une proportion d'environ 10 % est transformée en m – chlorophénylpipérazine, qui est un métabolite actif. Les autres métabolites sont les dérivés N-oxyde, diol et hydroxy, ainsi que des composés conjugués, tous inactifs.

Des études *in vitro* portant sur des microsomes hépatiques humains ont révélé que le cytochrome P450 3A4 est responsable du métabolisme en m – chlorophénylpipérazine, et que le cytochrome P450 2D6 intervient également dans le métabolisme.

Élimination

La trazodone est excrétée principalement par voie rénale (70 %), principalement sous la forme de métabolites (une proportion d'à peine 0,15 % de la trazodone est excrétée sous forme inchangée). L'excrétion fécale représente environ 20 %. La trazodone est également excrétée dans le lait maternel.

L'élimination est biphasique, avec une demi-vie d'environ 1 heure pour la phase initiale et d'environ 8 heures pour la seconde phase, ce qui donne une demi-vie d'élimination terminale de 5 à 13 heures.

Patients présentant des troubles rénaux

Comme la trazodone s'élimine principalement par excrétion rénale sous la forme de ses métabolites inactifs, une accumulation de la substance mère et du métabolite actif est improbable en cas de dysfonction rénale. Des ajustements posologiques ne sont éventuellement nécessaires que dans les cas graves (voir rubriques 4.2 et 4.4). La dialyse n'accélère pas significativement la clairance de la trazodone de l'organisme.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur différentes espèces (chien, souris, rat). Une somnolence, une salivation, des vomissements, une dyspnée et des convulsions ont été détectés comme des symptômes d'une intoxication.

En ce qui concerne l'intoxication chez l'être humain, voir rubrique 4.9.

Nous ne disposons d'aucune étude du pouvoir mutagène.

Des études à long terme portant sur le pouvoir cancérogène de la trazodone n'ont été effectuées que chez le rat et n'ont révélé aucune élévation significative des néoplasmes.

Des effets embryotoxiques (retard de croissance, mortalité embryonnaire) survenaient chez le rat et le lapin après des posologies de 100 à 150 mg/kg de poids corporel/jour.

Aucun effet tératogène n'a été constaté. La descendance des rats révélait une réduction du poids de naissance après l'administration de 300 mg/kg de poids corporel/jour pendant la période péri- et postnatale. La fécondité des rats mâles et femelles n'était pas altérée par des posologies pouvant aller jusqu'à 150 mg/kg de poids corporel/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les comprimés de Trazodone EG contiennent également:

Amidon de maïs

Lactose monohydraté

Polyvidone K30 (E1201)

Phosphate de calcium d'hydrogène (E341)

Cellulose microcristalline (E460i)

Glycolate d'amidon sodique (E468)

Stéarate de magnésium (E470b).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Trazodone EG 100 mg comprimés

3 ans en cas de conservation à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont présentés en plaquettes de dix comprimés recouvertes d'un film transparent de chlorure de polyvinyle (PVC) et d'une feuille d'aluminium. Des boîtes contenant 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180, 270, 500 et 1 000 comprimés sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE439607

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 01/07/2013.
Date de dernier renouvellement: JJ mois AAAA.

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2023.
Date de mise à jour du texte: 03/2020.