

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazodone EG 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Trazodone EG 100 mg tablet bevat 100 mg trazodonhydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

De tabletten bevatten lactose. Trazodone EG 100 mg tabletten bevatten 169,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Trazodone EG 100 mg tabletten.

Witte capsulevormige tabletten, met een drievoudige breukstreep. De tablet is ongeveer 18,5 mm lang en ongeveer 6,7 mm breed.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses indien ze gebroken wordt in het midden, in een driekwart tablet en in een kwart tablet, indien ze gebroken wordt op een breukstreep aan het eind, of in evenredige kwarten, indien ze gebroken wordt op alle drie de breukstrepen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trazodone EG is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressieve episoden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

De optimale dosering moet individueel bepaald worden voor elke patiënt.

De aanvangsdosering is 150 mg per dag, verdeeld over meerdere giften en na de maaltijd, of als één enkele dosis voor het slapen gaan.

De dosis kan elke 3 tot 4 dagen met 50 mg per dag (bij voorkeur voor het slapen gaan) worden verhoogd tot een optimaal therapeutisch effect is bereikt.

De dosering mag worden opgebouwd tot een dosis van 400 mg per dag, verdeeld over meerdere giften en na de maaltijd, of als één enkele dosis voor het slapen gaan. Bij toepassingen van meerdere giften moet het grootste deel van de verdeelde dosis voor het slapen gaan worden ingenomen.

Bij gehospitaliseerde patiënten mag de maximale dagelijkse dosering geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 600 mg per dag, ingenomen in meerdere giften.

Klinische respons is meestal zichtbaar binnen twee tot vier weken, na het bereiken van een effectieve dosering. In het geval dat de patiënt niet reageert, mag de dosering worden verhoogd tot het maximaal

aangeraden. Indien hierna geen respons volgt na twee tot vier weken moet de behandeling gestaakt worden.

Na het bereiken van een bevredigende klinische respons moet de dosering minimaal vier weken gehandhaafd worden. Na deze periode kan de dosering geleidelijk worden afgebouwd, afhankelijk van de therapeutische respons. Patiënten dienen de laagste effectieve dosis te krijgen en periodiek opnieuw beoordeeld te worden om te bepalen of het nog noodzakelijk is om de onderhoudsbehandeling voort te zetten.

In het algemeen wordt aangeraden om de behandeling voort te zetten totdat de patiënt vier tot zes maanden symptoomvrij is; daarna kan de dosering geleidelijk worden afgebouwd en de therapie uiteindelijk worden beëindigd.

Ouderen:

Voor zeer oude, of zwakke patiënten, is de aanbevolen dosis verlaagd tot 100 mg per dag, verdeeld over meerdere giften of als één enkele dosering voor het slapen gaan (zie rubriek 4.4). Dit mag, onder toezicht, geleidelijk worden verhoogd, zoals beschreven onder volwassenen, afhankelijk van de verdraagbaarheid en werkzaamheid. In het algemeen moeten doses van boven de 100 mg worden vermeden bij deze patiënten. Het is onwaarschijnlijk dat een dagelijkse dosering van 300 mg wordt overschreden.

Pediatrische patiënten:

Trazodone EG wordt niet aanbevolen voor kinderen onder de 18 jaar vanwege een tekort aan gegevens over veiligheid en/of werkzaamheid.

Leverfunctiestoornis:

Trazodon ondergaat uitgebreid levermetabolisme, zie rubriek 5.2, en wordt ook geassocieerd met levertoxiciteit, zie rubrieken 4.4 en 4.8. Daarom moet extra voorzichtigheid in acht genomen worden bij het voorschrijven aan patiënten met leverfunctiestoornissen, vooral in gevallen van ernstige leverfunctiestoornis. Periodieke controle van de leverfunctie moet worden overwogen.

Nierfunctiestoornis:

Aanpassing van de dosis is meestal niet noodzakelijk, maar voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het voorschrijven aan patiënten met nierfunctiestoornissen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Vermindering van bijwerkingen (toename resorptie en afname in piekplasmaconcentratie) kan worden bereikt door trazodonhydrochloride na de maaltijd in te nemen.

De tabletten dienen met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld een glas water) direct na de maaltijd te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
Alcoholintoxicatie en intoxicatie met hypnotica.

Acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

Pediatrische patiënten

Trazodon mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Zelfmoordgedrag (zelfmoordpoging en -planning) en vijandigheid (hoofdzakelijk agressiviteit, vijandig gedrag en woede)

werden in klinisch onderzoek frequenter waargenomen bij kinderen en adolescenten die werden behandeld met antidepressiva dan met placebo. Daarenboven zijn er geen langetermijnveiligheidsgegevens beschikbaar over de groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling bij kinderen en adolescenten.

Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, zelfverwonding en zelfmoord (zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen). Het risico blijft aanhouden tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Uit de algemene klinische ervaring blijkt, dat risico van zelfmoord kan toenemen tijdens het vroege stadium van herstel.

Het is geweten voor patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordgerelateerde gebeurtenissen, of deze met een significante mate van zelfmoordideatie voor het starten van behandeling, dat zij een hoger risico lopen op zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen, en zouden daarom zorgvuldig moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een verhoogd risico op zelfmoordgedrag aan, vergeleken met placebo, bij patiënten van minder dan 25 jaar oud.

Nauw toezicht op patiënten, en meer bepaald deze met een hoog risico, dient te gebeuren tijdens de behandeling, vooral in de vroege fase en volgend op dosisverhogingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten gewaarschuwd worden voor de noodzaak van het opvolgen van klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en moeten onmiddellijk medische advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

Om het mogelijke risico van zelfmoordpogingen tot een minimum te beperken, vooral in het begin van de behandeling, mogen telkens slechts beperkte hoeveelheden trazodon worden voorgeschreven.

Bij patiënten met de volgende aandoeningen is een nauwgezette dosering en regelmatige controle aanbevolen:

- Epilepsie, meer bepaald plotselinge dosisverhogingen en –verlagingen moeten worden vermeden
- Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis, vooral indien ernstig
- Patiënten met een hartaandoening, zoals cardiovasculaire insufficiëntie, angina pectoris, geleidingsstoornissen of verschillende graden van AV-blok, aritmieën, recent myocardinfarct, aangeboren lange QT syndroom of bradycardie. Trazodon dient bij deze patiënten met bijzondere voorzichtigheid te worden toegepast.
- Patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie. Deze elektrolytenstoornissen verhogen het risico op maligne aritmieën en dienen gecorrigeerd te worden vooraleer de behandeling met trazodon wordt gestart
- Hyperthyroïdie
- Mictiestoornissen, zoals prostaathypertrofie, hoewel geen problemen verwacht worden omdat trazodon slechts een licht anticholinerg effect heeft
- Acut nauwekamerhoekglaucoom of verhoogde intraoculaire druk, hoewel geen belangrijke veranderingen verwacht worden omdat trazodon slechts een licht anticholinerg effect heeft.

Wanneer geelzucht optreedt, dient de behandeling met trazodon te worden gestaakt.

Psychotische aandoeningen

De toediening van antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen kan leiden tot een verergering van de psychotische symptomen. Paranoïde gedachten kunnen sterker worden. Tijdens de behandeling met trazodon kan een depressieve fase veranderen van manisch-depressieve psychose in een manische fase. Wanneer dit zich voordoet moet trazodon worden gestaakt.

Sint-janskruid

Bij gelijktijdige toediening van trazodon met fytotherapeutica die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*), kunnen bijwerkingen vaker voorkomen.

Serotoninesyndroom/maligne neuroleptisch syndroom

Interacties in verband met het serotoninesyndroom/malign neuroleptisch syndroom zijn beschreven bij gelijktijdig gebruik van andere stoffen met serotonerge werking zoals andere antidepressiva (bijv. tricyclische antidepressiva, SSRI's, SNRI's en MAO-remmers), triptanen en neuroleptica. Maligne neuroleptische syndromen met fatale afloop zijn gemeld bij gelijktijdige toediening met neuroleptica, waarvan dit syndroom een bekende mogelijke bijwerking is (zie rubrieken 4.5 en 4.8). De behandeling met trazodon moet onmiddellijk worden beëindigd.

Aangezien agranulocytose zich klinisch kan uiten met griepachtige symptomen, keelpijn en koorts, is in deze gevallen een hematologische controle aanbevolen.

Hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie en syncope, is gemeld bij patiënten die trazodon kregen. Bij gelijktijdige toediening van een antihypertensivum en trazodon kan een dosisverlaging van het antihypertensivum nodig zijn. Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva; zij kunnen vooral vaker last hebben van orthostatische hypotensie en andere anticholinerge effecten van trazodon, of slaperigheid of hyponatriëmie. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan het risico op additieve effecten bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen zoals andere psychotropen of antihypertensiva of in aanwezigheid van risicofactoren zoals een comorbide aandoening, die deze reacties kunnen verergeren. Het wordt aanbevolen de patiënt/verzorger te informeren over het risico op deze reacties en de patiënt nauwgezet op te volgen voor deze effecten na het instellen van de behandeling alsook voor en na een opwaartse dosistitratie.

Trazodon is een sedatief antidepressivum en veroorzaakt slaperigheid, vooral aan het begin van de behandeling (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Na een, vooral langdurige, behandeling met trazodon, is een geleidelijke dosisafbouw tot volledige stopzetting aanbevolen om de ontwenningsverschijnselen, gekenmerkt door misselijkheid, hoofdpijn en malaise tot een minimum te beperken.

Gevalen van verlengd QT-interval bij gebruik van trazodon zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van trazodon met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals Klasse I en III antiarrhythmica, antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (bijvoorbeeld sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycine IV, pentamidine, behandelingen tegen malaria in het bijzonder halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine). Trazodon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hart- en vaatziekte, waaronder die geassocieerd met een verlenging van het QT-interval.

Krachtige CYP3A4-remmers kunnen de trazodonconcentraties in het serum verhogen. Zie rubriek 4.5 voor aanvullende informatie.

Zoals met andere geneesmiddelen met een alfa-adrenolytische werking, werd trazodon zeer zelden geassocieerd met priapisme.

Dit kan worden behandeld met een intracaverneuze injectie van een alfa-adrenerg middel zoals adrenaline of metaraminol. Er zijn echter meldingen van gevallen van trazodongeïnduceerd priapisme die een chirurgische ingreep vereisten of leidden tot permanente seksuele disfunctie. Wanneer deze vermoedelijke bijwerking optreedt, moet trazodon onmiddellijk worden gestaakt.

Dit product bevat lactosemonohydraat (zie rubriek 6.1 Lijst van hulpstoffen). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemeen:

De sedatieve effecten van antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en antihistaminica kunnen worden versterkt; in dergelijke gevallen is een dosisverlaging aanbevolen.

Hepatische effecten van orale contraceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten versnellen het metabolisme van antidepressiva. Cimetidine en sommige andere antipsychotica remmen het metabolisme van antidepressiva.

CYP3A4-inhibitoren:

In-vitro studies ter onderzoek van de geneesmiddelmetabolisatie suggereren dat er een potentieel bestaat voor geneesmiddelinteracties wanneer trazodon toegediend wordt met krachtige CYP3A4-inhibitoren zoals erythromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodon. Het is waarschijnlijk dat krachtige CYP3A4-inhibitoren kunnen leiden tot substantiële toenames van de plasmaconcentraties van trazodon. *In-vivo* studies bij gezonde vrijwilligers hebben bevestigd dat een dosis van 200 mg ritonavir tweemaal daags de plasmaconcentraties van trazodon meer dan verdubbelde, met misselijkheid, syncope en hypotensie tot gevolg. Wanneer trazodon wordt gebruikt samen met een krachtige CYP3A4-inhibitor, dient een lagere dosis van trazodon te worden overwogen. De gelijktijdige toediening van trazodon en krachtige CYP3A4-remmers moet indien mogelijk echter worden vermeden.

Carbamazepine:

Gelijktijdige toediening verlaagt de plasmaconcentraties van trazodon. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine 400 mg per dag leidde tot een daling van de plasmaconcentraties van trazodon en zijn actieve metaboliet m-chloorfenylpiperazine met respectievelijk 76% en 60%. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd om na te gaan of een dosisverhoging van trazodon nodig is.

Tricyclische antidepressiva:

Gelijktijdige toediening moet worden vermeden omwille van het interactierisico. Men dient op zijn hoede te zijn voor serotoninesyndroom en cardiovasculaire bijwerkingen ten gevolge van dergelijke co-administratie.

Fluoxetine:

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van verhoogde trazodonconcentraties in het plasma en van bijwerkingen bij combinatie van trazodon met fluoxetine, een CYP1A2/2D6-remmer. Het onderliggende mechanisme van de farmacokinetische interactie is niet volledig duidelijk. Een farmacodynamische interactie (serotoninesyndroom) kan niet worden uitgesloten.

Monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers):

Mogelijke interacties met monoamineoxidaseremmers werden af en toe gemeld. Hoewel sommige clinici beide gelijktijdig toedienen, is het gelijktijdige gebruik van trazodon en MAO-remmers, of binnen twee weken na stopzetting van deze stoffen, niet aanbevolen. De toediening van MAO-remmers binnen een week na stopzetting van de behandeling met trazodon is ook niet aanbevolen.

Fenothiazinen:

Ernstige orthostatische hypotensie werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik van fenothiazinen zoals bijv. chloorpromazine, flufenazine, levomepromazine, perfenazine.

Anesthetica/spierverslappers:

Trazodonhydrochloride kan de effecten van spierverslappers en vluchtige anesthetica versterken; in dergelijke gevallen is voorzichtigheid geboden.

Alcohol:

Trazodon versterkt de sedatieve effecten van alcohol. Alcohol moet worden vermeden tijdens een behandeling met trazodon.

Levodopa:

Antidepressiva kunnen het metabolisme van levodopa versnellen.

Andere

Gelijktijdig gebruik van trazodon met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kan het risico van ventriculaire ritmestoornissen, waaronder Torsades de Pointes, verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met trazodon.

Antihypertensiva:

Aangezien trazodon slechts een zeer zwakke noradrenalineheropnameremmer is en de bloeddrukrespons op tyramine niet wijzigt, is interferentie met de hypotensieve werking van guanethidineachtige verbindingen onwaarschijnlijk. Studies bij laboratoriumdieren suggereren echter dat trazodon de meeste acute acties van clonidine kan remmen. Bij andere soorten antihypertensiva dient, hoewel geen klinische interacties werden gemeld, rekening te worden gehouden met een mogelijk versterkte werking.

Sint-janskruid:

Bijwerkingen kunnen frequenter optreden wanneer trazodon gelijktijdig wordt toegediend met preparaten die *Hypericum perforatum* bevatten.

Warfarine:

Er zijn veranderingen in protrombinetijd gemeld bij patiënten die gelijktijdig trazodon en warfarine kregen.

Digoxine:

Gelijktijdig gebruik met trazodon kan de serumconcentraties van digoxine verhogen. Bij deze patiënten moet een controle van de serumconcentraties worden overwogen.

Fenytoïne:

Gelijktijdig gebruik met trazodon kan de serumconcentraties van fenytoïne verhogen. Bij deze patiënten moet een controle van de serumconcentraties worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn slechts beperkte hoeveelheden gegevens (minder dan 200 zwangerschappen) over het gebruik van trazodon bij zwangere vrouwen. Gegevens over blootgestelde zwangerschappen duiden niet op ongewenste effecten van trazodon op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Momenteel zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

Epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van SSRIs in de zwangerschap, in het bijzonder gedurende de late zwangerschap, het risico op persisterende pulmonale hypertensie bij de neonat (PPHN) kan verhogen. Het risico dat werd gezien was ongeveer 5 gevallen per 1000 zwangerschappen. In de algemene populatie komen 1 tot 2 gevallen van PPHN per 1000 zwangerschappen voor.

Onderzoeken met dieren duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de partus of postnatale ontwikkeling bij therapeutische doses (zie rubriek 5.3). Als voorzichtigheidsmaatregel is het echter preferentieel om het

gebruik van trazodon tijdens de zwangerschap te vermijden. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Wanneer trazodon tot de bevalling wordt toegediend, moeten pasgeborenen worden gecontroleerd op ontweningsverschijnselen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend in hoeverre trazodon en zijn metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Een beslissing moet worden genomen of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met trazodon moet worden gestaakt of niet wordt begonnen, rekening houdend met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Trazodone EG heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de mogelijke effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen tot ze zeker zijn dat ze geen last hebben van sufheid, sedatie, duizeligheid, verwardheid of wazig zien.

4.8 Bijwerkingen

Gevalen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag werden gemeld tijdens of kort na de behandeling met trazodon (zie rubriek 4.4).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: duizeligheid, slaperigheid, moeheid, nervositeit en droge mond.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst. Sommige van de genoemde bijwerkingen zijn op zichzelf veel gemelde symptomen in gevallen van onbehandelde depressie, zoals geremdheid, droge mond, obstipatie, tremor en duizeligheid.

De frequentie wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($> 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zelden: bloeddyscrasieën, inclusief agranulocytose, eosinofilie, leukopenie, trombocytopenie en anemie

Immuunsysteemaandoeningen:

Vaak: allergische reacties

Endocriene aandoeningen:

Niet bekend: Syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: gewichtstoename, anorexie en verhoogde eetlust

Soms: gewichtsafname

Niet bekend: hyponatriëmie¹⁾

Psychische stoornissen:

Zeer vaak: nervositeit

Vaak: expressieve afasie, verwardheid, desoriëntatie, manie, agitatie (heel soms overgaand in delirium), agressieve uitbarstingen, hallucinaties

Niet bekend: verergerende wanen, geremdheid, angst, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag²⁾, slapeloosheid, nachtmerries, ontwenningssyndroom

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: duizeligheid, sufheid³⁾

Vaak: tinnitus, hoofdpijn, tremor

Soms: serotonine syndroom⁴⁾, convulsies

Zelden: myoclonus

Zeer zelden: neuroleptisch maligne syndroom

Niet bekend: vertigo, rusteloosheid, verminderde alertheid, geheugenstoornissen, paresthesie, dystonie

Oogaandoeningen:

Vaak: accommodatiestoornissen en zichtstoornissen; soms glaucoom, oculaire pruritus, wazig zien

Hartaandoeningen:

Vaak: hartkloppingen⁵⁾, bradycardie, tachycardie

Onbekend: hartritmestoornissen⁶⁾ (waaronder Torsades de Pointes, premature ventriculaire contracties, ventriculaire tachycardie), ecg-afwijkingen (QT-verlenging)

Bloedvataandoeningen:

Vaak: orthostatische hypotensie, hypertensie, syncope

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: nasale/ sinale congestie

Soms: dyspnoea

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: droge mond

Vaak: smaakveranderingen, flatulentie, misselijkheid, braken, obstipatie, diarree, dyspepsie, buikpijn, gastro-enteritis

Niet bekend: darmperforatie, paralytisch ileus, maagdarmspasmen en hiatus hernia, speekselvloed

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: leverfunctieafwijkingen (waaronder geelzucht en levercellbeschadiging)⁷⁾

Niet bekend: intrahepatische cholestase

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: huiduitslag, pruritus

Niet bekend: hyperhidrose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: asthenie, pijn in de borst, pijn in de ledematen, pijn in de rug

Niet bekend: myalgie, artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen:

Niet bekend: moeilijkheden bij het begin van de stroom van urine, mictiestoornissen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: verminderde libido

Zeer zelden: priapisme⁸⁾

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: transpiratie, opvliegers, oedeem, influenza-achtige symptomen

Niet bekend: zwakte, vermoeidheid, koorts

Onderzoeken:

Niet bekend: Verhoogde leverenzymen

- ¹⁾ De vocht- en elektrolytenstatus moeten worden gevolgd bij symptomatische patiënten.
- ²⁾ Zie ook rubriek 4.4.
- ³⁾ Trazodon is een sedatief antidepressivum en sufheid, die soms ervaren wordt gedurende de eerste dagen van de behandeling, verdwijnt gewoonlijk in de loop van de behandeling.
- ⁴⁾ Vooral in verband met gelijktijdige inname van andere psychotrope geneesmiddelen
- ⁵⁾ Klinische studies bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening hebben aangetoond dat trazodon aritmogeen kan zijn bij sommige patiënten binnen die groep. Onder de geïdentificeerde aritmieën waren geïsoleerde premature ventriculaire contracties; ventriculaire coupletten; korte (3 – 4 hartslagen) episodes van ventriculaire tachycardie.
- ⁶⁾ Klinische studies bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening duiden erop dat trazodon aritmogeen kan zijn bij sommige patiënten binnen die groep.
- ⁷⁾ Er zijn zeldzame meldingen van soms ernstige bijwerkingen op de leverfunctie. Wanneer dergelijke effecten optreden, moet trazodon onmiddellijk worden gestopt.
- ⁸⁾ Zie ook rubriek 4.4.

Algemene opmerkingen:

Trazodon heeft geen effect op slagaderlijke bloed pCO₂ of pO₂ spiegels bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie door chronische bronchiale of pulmonale aandoeningen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen:

De frequentst gemelde reacties op een overdosering zijn sufheid, duizeligheid, misselijkheid en braken. In ernstigere gevallen werden coma, convulsies, hyponatriëmie, hypotensie, tachycardie, en respiratoir falen gemeld. Mogelijke cardiale symptomen zijn bradycardie, QT-verlenging en Torsades de Pointes. De symptomen kunnen binnen 24 uur of langer na overdosering optreden.

Een overdosering van trazodon in combinatie met andere antidepressiva kan het serotoninesyndroom veroorzaken.

Behandeling:

Er bestaat geen specifiek antidotum voor trazodon. Toediening van actieve kool dient te worden overwogen bij volwassenen die meer dan 1 g trazodon hebben ingenomen, of bij kinderen die meer dan 150 mg trazodon hebben ingenomen binnen 1 uur na presentatie. Als alternatief kan bij volwassenen een maagspoeling worden overwogen binnen 1 uur na inname van een potentieel levensbedreigende overdosis.

Observeer gedurende minstens 6 uur na inname (of 12 uur indien een preparaat met verlengde afgifte werd ingenomen). Controleer bloeddruk, pols en Glasgow Coma Scale (GCS). Controleer de zuurstofverzadiging bij verminderde GCS. Bij symptomatische patiënten is hartcontrole aangewezen.

Eenmalige korte convulsies vereisen geen behandeling. Behandel frequente of langdurige convulsies met intraveneus diazepam (0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht) of lorazepam (4 mg bij volwassenen en 0,05 mg/kg bij kinderen). Indien deze maatregelen niet volstaan om de toevallen te controleren, kan een intraveneus infuus met fenytoïne nuttig zijn. Dien zuurstof toe en corrigeer de zuurbasis en metabole stoornissen indien nodig.

Hypotensie en excessieve sedatie vereisen een symptomatische en ondersteunende behandeling. Indien ernstige hypotensie aanhoudt, overweeg gebruik van inotropen, bijv. dopamine of dobutamine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antidepressiva

ATC-code: N06AX05

Werkingsmechanisme

Trazodon is een antidepressivum met sederende werking en met een duaal-serotonerg werkingsmechanisme. Trazodon remt presynaptisch serotonineheropname en blokkeert postsynaptisch 5HT_{2A}-receptoren.

De sedatieve component van de werking valt waarschijnlijk samen met de relatief hoge antagonistische affiniteit voor centrale α_1 -receptoren en een relatief lage antagonistische affiniteit voor H₁-receptoren.

Naast het antidepressieve en anxiolytische effect, heeft trazodon prosexuele eigenschappen (versterking van libido en erectiele potentie). Het werkingsmechanisme is echter nog niet bekend. Anti- α_1 , anti- α_2 adrenerge en antiserotonerge mechanismen in de periferie en het centraal zenuwstelsel zijn onder discussie.

Trazodon heeft geen significante affiniteit voor β -adrenerge, histaminerge H₂, dopaminerge en cholinerge receptoren.

Trazodon heeft werkzaamheid getoond in verscheidene gedragsfarmacologische diermodellen die worden gebruikt om antidepressieve effecten te testen.

De actieve metabooliet mCPP (m-chlorophenylpiperazine) is een niet-specifieke serotoninereceptor agonist.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt trazodonhydrochloride snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd, met een t_{max} van 0,5 tot 2 uur, en is ongeveer 65 % biologisch beschikbaar. Wanneer trazodon gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, kan er een kleine verhoging (tot 20%) in de totale hoeveelheid geabsorbeerd geneesmiddel (AUC) zijn, terwijl de snelheid van absorptie is vertraagd (C_{max} is lager en t_{max} is later). Toediening na de maaltijd minimaliseert de kans op bijwerkingen. Steady state plasmaspiegels worden bereikt na ongeveer 4 dagen van toediening.

Distributie

Trazodon lijkt niet selectief te accumuleren, alhoewel er in lever, beenmerg en hersenen hogere concentraties kunnen zijn. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt 85-95%, met een distributievolume (V_d) na een enkele orale van 100 mg dosis van $0,84 \pm 0,16$ l/kg.

Biotransformatie

Na opname wordt trazodon uitgebreid hepatisch gemetaboliseerd door oxidatie en hydroxylatie en vormt een reeks van metabolieten. Ongeveer 10% wordt omgezet in m- chloorfenylpiperazine, een actieve metaboliet. Andere metabolieten zijn de N-oxide metaboliet, het diol-derivaat, het hydroxy-derivaat en geconjugeerde verbindingen welke allen inactief zijn.

In vitro humaan levermicrosoomonderzoek heeft aangetoond dat cytochroom P450 3A4 verantwoordelijk is voor metabolisering naar m-chlorofenylpiperazine en cytochroom P450 2D6 ook betrokken is bij het metabolisme.

Eliminatie

Trazodon wordt vooral door de nieren (70%) uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten (slechts 0.15 % trazodon wordt onveranderd uitgescheiden). Er wordt ongeveer 20 % via de feces uitgescheiden. Trazodon wordt tevens uitgescheiden in borstvoeding.

De eliminatie verloopt bifasisch, met een halfwaardetijd van ongeveer één uur in de startfase en ongeveer acht uur in de tweede fase, hetgeen een uiteindelijke halfwaardetijd oplevert van 5 – 13 uur.

Nierpatiënten

Trazodon wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via de nieren in de vorm van zijn inactieve metabolieten, en accumulatie van het oorspronkelijke geneesmiddel en zijn actieve metabolieten zal daarom waarschijnlijk niet optreden bij een nierinsufficiëntie. Doseringaanpassingen zijn alleen nodig in ernstige gevallen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Dialyse versnelt niet significant de excretie van trazodon uit het lichaam.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd bij verschillende diersoorten (hond, muis, rat). Slaperigheid, speekselvloed, braken, dyspnoe, en convulsies zijn gezien als symptomen van intoxicatie. Voor intoxicatie bij mensen zie rubriek 4.9.

Er zijn geen mutageniteitsstudies uitgevoerd.

Langetermijnstudies naar het carcinogene potentieel van trazodon zijn alleen uitgevoerd bij ratten en lieten geen significante toename van neoplasmata zien.

Embryotoxische effecten (groeivertraging, embryoletaliteit) zijn opgetreden bij ratten en konijnen, bij een dosis van 100-150 mg/kg lichaamsgewicht /dag.

Er zijn geen teratogene effecten gezien. Nakomelingen van ratten hadden een verminderd geboortegewicht na toediening van 300 mg/kg lichaamsgewicht/dag in de peri-postnatale periode. De vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten werd niet negatief beïnvloed door doseringen tot 150 mg/kg lichaamsgewicht/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trazodone EG tabletten bevatten tevens:

Maïszetmeel

Lactosemonohydraat

Polyvidon K30 (E1201)

Calciumwaterstoffosfaat (E341)

Samenvatting van de productkenmerken

Microkristallijne cellulose (E460i)
Natriumzetmeelglycolaat (E468)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Trazodone EG 100 mg tabletten
3 jaar, indien bewaard beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden verpakt in doorzichtig polyvinylchloride (PVC) – aluminium folie blisterverpakkingen van tien tabletten. Doosjes van 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120, 180, 270, 500 en 1000 tabletten zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE439607

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/07/2013.
Datum van laatste verlenging: DD maand JJJJ.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2023.

Datum van herziening van de tekst: 03/2020.