

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Nestrolan 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de chlorhydrate de trazodone.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 169,20 mg de lactose.

Chaque comprimé contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés de 100 mg à administration orale. Comprimés ronds, blancs avec une barre de cassure d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dépression de différentes origines nécessitant un traitement médical.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

La posologie doit être adaptée à chaque patient. On tiendra compte que l'effet antidépresseur ne se manifeste après 2 à 3 semaines de traitement tandis que l'effet sédatif est déjà sensible après quelques jours.

On débute par une dose journalière de 100 mg qui sera augmentée de 50 mg tous les 3 à 4 jours jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal.

Cette dose peut atteindre 400 mg par jour pour les malades ambulatoires et sera alors répartie en 2 ou 3 prises.

Exceptionnellement dans les dépressions sévères et chez les malades hospitalisés, cette dose peut être portée à 600 mg par jour.

Il est conseillé de diminuer progressivement les doses pour arrêter le traitement.

Personnes âgées :

Chez les patients très âgés ou fragiles, la dose initiale recommandée est réduite à 100 mg par jour, administrés en doses séparées ou sous forme d'une dose unique au coucher (voir rubrique 4.4). Elle peut être augmentée par incréments, selon le schéma décrit à la rubrique « Adultes », sous surveillance, en fonction de la tolérance et de l'efficacité. En règle générale, il convient d'éviter les doses uniques supérieures à 100 mg chez ces patients. Une dose de plus de 300 mg par jour ne doit pas être dépassée.

Population pédiatrique :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

L'utilisation de la trazodone n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de sécurité.

Une diminution des effets indésirables (augmentation de la résorption et baisse du pic de concentration plasmatique) peut être obtenue en prenant le chlorhydrate de trazodone après un repas.

Insuffisance hépatique :

La trazodone subit un métabolisme hépatique intense, (voir rubrique 5.2) ; elle a également été associée à une hépatotoxicité (voir rubriques 4.4 et 4.8). Par conséquent, la prudence s'impose lors de la prescription du médicament à des patients présentant une insuffisance hépatique, en particulier dans les cas où cette insuffisance hépatique est sévère. Un contrôle périodique de la fonction hépatique peut être envisagé.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, on commencera de préférence avec une posologie réduite de moitié.

Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est habituellement nécessaire, mais la prudence s'impose lors de la prescription du médicament à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir également les rubriques 4.4 et 5.2) et on commencera de préférence avec une posologie réduite de moitié.

4.3 Contre-indications

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

Abus d'alcool et abus d'hypnotiques.

Infarctus du myocarde aigu.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

La trazodone ne doit pas être administrée aux enfants et adolescents de moins de 18 ans. Un comportement suicidaire (tentatives de suicide et prévisions suicidaires) et d'hostilité (essentiellement agressivité, comportement d'opposition et colère) a été observé dans le cadre d'une étude clinique portant sur des enfants et adolescents traités par un antidépresseur, plus fréquemment qu'avec le placebo. Par ailleurs, il y a absence de données de sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents en matière de croissance, de maturation et de développement cognitif et comportemental.

Suicide / idées suicidaires ou détérioration de l'état clinique

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, voire d'automutilation et de suicide (comportements de type suicidaire). Ce risque persiste tant qu'une rémission significative n'est pas survenue. Comme une amélioration peut ne pas survenir durant les premières semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'une telle amélioration survienne. L'expérience clinique générale montre que le risque de suicide peut augmenter dans les premières phases de la guérison.

Les patients ayant des antécédents de comportements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, sont connus comme étant à plus grand risque d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide ; ils devront dès lors faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse des essais cliniques contrôlés par placebo des médicaments antidépresseurs chez des patients adultes de moins de 25 ans atteints de troubles psychiatriques montre un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs, en comparaison au placebo.

Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, doit accompagner le traitement médicamenteux, tout particulièrement au début de celui-ci, ainsi qu'après chaque changement de posologie. Les patients (et les personnes qui s'occupent de leurs soins) doivent être avisés de la nécessité de surveiller toute détérioration de l'état clinique, tout comportement ou idée

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

suicidaire, de même que tout changement inhabituel de comportement, et de demander immédiatement un avis médical si de tels symptômes apparaissent.

L'administration de trazodone à des adolescents (> 12 ans) doit faire l'objet d'une surveillance particulière.

Dans des études cliniques pédiatriques avec ISRS/ISRN (autres classes d'antidépresseurs), des comportements de type suicidaire (tentatives de suicide et idées suicidaires) et un comportement hostile (principalement agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés chez les enfants et adolescents traités par ISRS/ISRN par rapport à ceux traités par placebo. Ce risque ne peut être exclu avec la trazodone. Si, en cas de nécessité clinique, une décision de traiter est néanmoins prise, le patient devra faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires.

Afin de minimiser le risque potentiel de tentatives de suicide, en particulier au début du traitement, seules des quantités limitées de trazodone doivent être prescrites à chaque demande

Il est recommandé de suivre une posologie bien déterminée et d'exercer une surveillance régulière chez les patients présentant des pathologies suivantes :

- Épilepsie, les augmentations et diminutions brusques de la posologie doivent être évitées en particulier.
- Patients insuffisants hépatiques ou rénaux, en particulier si l'insuffisance est sévère
- Patients présentant une cardiopathie, comme un angor, des troubles de la conduction ou blocs de AV de différents degrés, un infarctus du myocarde récent. Des cas d'arythmies ont été décrits, surtout chez des patients souffrant d'une affection cardiaque sous-jacente
- Hyperthyroïdisme
- Troubles de la miction comme en cas d'une hypertrophie de la prostate et de rétention urinaire aiguë, bien que ces troubles ne soient pas susceptibles d'apparaître en raison de l'effet anticholinergique mineur de la trazodone.
- Glaucome aigu à angle fermé, augmentation de la pression intra-oculaire, malgré que des changements majeurs ne soient pas susceptibles d'apparaître en raison de l'effet anticholinergique mineur de la trazodone.

En cas de survenue d'une jaunisse chez un patient, le traitement par trazodone doit être interrompu.

L'administration d'antidépresseurs chez des patients schizophrènes ou présentant d'autres troubles psychotiques peut entraîner une éventuelle aggravation des symptômes psychotiques. Les idées paranoïdes peuvent s'intensifier. Pendant le traitement par trazodone, une phase dépressive de psychose maniacodépressive peut changer en phase de manie. Dans ce cas, il faut arrêter de prendre la trazodone.

Des interactions en terme de syndrome sérotoninergique/syndrome neuroleptique malin ont été décrites dans le cas d'une prise concomitante d'autres substances à action sérotoninergique comme d'autres antidépresseurs (par ex. antidépresseurs tricycliques, ISRS, IRSN et inhibiteurs de la MAO) ou des neuroleptiques.

Des syndromes neuroleptiques malins à issue fatale ont été rapportées dans les cas d'une administration concomitante avec des neuroleptiques, pour lesquels ce syndrome est connu étant une possible réaction indésirable au médicament. Voir rubriques 4.5 et 4.8 pour plus d'informations supplémentaires.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

L'utilisation concomitante de Nestrolan et d'opioïdes tels que la buprénorphine peut engendrer un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir ci-dessus, voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant avec des opioïdes tels que la buprénorphine est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer attentivement le patient, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose. En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

Etant donné qu'une agranulocytose peut se manifester cliniquement par des symptômes de type grippal, un mal de gorge et une fièvre, il est recommandé d'effectuer des analyses hématologiques lorsque tel est le cas.

De l'hypotension, y compris de l'hypotension orthostatique et une syncope, a été rapportée chez des patients recevant la trazodone. L'administration concomitante de la trazodone avec un traitement antihypertenseur peut nécessiter une réduction de la dose de l'antihypertenseur.

Patients âgés

Les patients âgés peuvent plus fréquemment être sujets à de l'hypotension orthostatique, de la somnolence et d'autres effets anticholinergiques de la trazodone. L'attention doit être attirée sur les effets additifs potentiels lors de l'utilisation concomitante de médicaments tels que d'autres psychotropes ou antihypertenseurs ou en présence de facteurs de risques, tels qu'une maladie comorbide qui peuvent aggraver ces réactions. Il est recommandé d'informer le patient/l'aïdesoignant(e) de la possibilité de ces réactions et de surveiller étroitement ces effets après l'instauration du traitement ainsi que avant et après titration à une dose supérieure.

Après un traitement par trazodone, en particulier sur une période prolongée, il est recommandé de procéder à une réduction progressive de la posologie jusqu'à l'arrêt, afin de minimiser la survenue d'un syndrome de sevrage, caractérisé par des nausées, des céphalées et des malaises.

Il n'existe pas de preuve permettant d'avancer des propriétés addictives pour le chlorhydrate de trazodone.

Comme pour d'autres médicaments antidépresseurs, des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés avec la trazodone, à une fréquence très rare. Il est conseillé de prescrire la trazodone avec prudence en cas de prescription avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT. La trazodone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une cardiopathie connue, y compris lorsque celle-ci est associée à un allongement de l'intervalle QT.

Les inhibiteurs puissants de CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter le taux sérique de trazodone. (Voir rubrique 4.5 pour plus d'informations).

Comme d'autres médicaments à activité alpha-adrénergique, la trazodone a été associée, à une fréquence très rare, à un priapisme. Celui-ci peut être traité par l'injection intracaverneuse d'un agent alpha-adrénergique comme l'adrénaline ou le métaraminol. Il existe cependant des rapports de priapisme induit par la trazodone ayant nécessité une intervention chirurgicale ou ayant entraîné une dysfonction sexuelle irréversible. Les patients qui suspectent la survenue de cette réaction indésirable doivent immédiatement cesser de prendre la trazodone.

La trazodone peut modifier l'INR (International Normalized Ratio concernant le PT) (augmentation ou diminution) chez les patients prenant de la warfarine. Des élévations des taux sériques de digoxine et de phénytoïne ont été rapportées (voir 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction').

En cas de prise concomitante de millepertuis, des effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment.

Excipients

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament contient du lactose. 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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

En général : Les effets sédatifs des antipsychotiques, des hypnotiques, des sédatifs, des anxiolytiques et des antihistaminiques peuvent être intensifiés ; une réduction de la posologie est dans ce cas recommandée.

Le métabolisme des antidépresseurs est accéléré, à cause d'effets hépatiques, par les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la carbamazépine et les barbituriques.

Le métabolisme des antidépresseurs est inhibé par la cimétidine et certains autres antipsychotiques.

Inhibiteurs de CYP3A4 : Les études menées *in vitro* sur le métabolisme de la trazodone suggèrent qu'il existe un risque d'interactions médicamenteuses lors de l'administration concomitante de la trazodone avec les inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'érythromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, l'indinavir et la néfazodone. Il est probable que les inhibiteurs du CYP3A4 pourraient entraîner des hausses marquées des concentrations plasmatiques de trazodone ainsi qu'un risque effets indésirables. Des études *in vivo* chez des volontaires sains ont confirmé qu'une dose de ritonavir de 200 mg 2x/jour multipliait par plus de deux les taux plasmatiques de trazodone, entraînant la survenue de nausées, de syncopes et d'hypotension. Si la trazodone est utilisée avec un puissant inhibiteur du CYP3A4, on devrait envisager de réduire la dose de la trazodone. Néanmoins, l'administration concomitante de trazodone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée dans la mesure du possible.

Carbamazépine : Une administration concomitante entraîne une réduction de la concentration plasmatique de trazodone. Une prise concomitante de carbamazépine 400 mg par jour a conduit à une diminution des concentrations plasmatiques de la trazodone et de son métabolite actif, la M-chlorophénylpipérazine, de respectivement de 76% et 60%. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'établir la nécessité ou non d'une augmentation de la dose de trazodone .

Antidépresseurs tricycliques : Une administration concomitante doit être évitée en raison du risque d'interaction. Il convient de surveiller l'éventuelle survenue d'un syndrome sérotoninergique et d'effets indésirables cardio-vasculaires.

Fluoxétine : De rares cas d'élévation des taux plasmatiques de trazodone et d'effets indésirables ont été rapportés, lorsque la trazodone avait été associée à la fluoxétine, un inhibiteur des CYP1A2/2D6. Le mécanisme sous-jacent à une interaction pharmacocinétique n'est pas complètement élucidé. Une interaction pharmacodynamique (syndrome sérotoninergique) ne peut pas être exclue.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : De possibles interactions avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ont occasionnellement été rapportées. Bien que certains cliniciens prescrivent les deux simultanément, la prise de trazodone en association avec des inhibiteurs des IMAO, ou dans les deux semaines suivant l'arrêt de ces médicaments, n'est pas recommandée. De même, l'administration d'IMAO dans la semaine suivant l'arrêt d'un traitement par trazodone est aussi déconseillée. Si un traitement avec les IMAO est arrêté peu avant l'emploi de la trazodone ou doit être envisagé en même temps, une thérapie initiale prudente s'impose avec possibilité d'augmentation progressive jusqu'à obtention de la réponse thérapeutique désirée.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Phénothiazines : des cas d'hypotension orthostatique sévère ont été observées lors d'une administration concomitante de phénothiazines, comme par exemple la chlorpromazine, la fluphénazine, la lévomépromazine, la perphénazine.

Anesthésiques/myorelaxants : Le chlorhydrate de trazodone est susceptible d'augmenter les effets des myorelaxants et des anesthésiques volatils ; la prudence s'impose donc dans ce cas.

Opioides: La prudence et une surveillance clinique plus étroite sont nécessaires lorsque des opioïdes (comme la buprénorphine) sont combinés avec Nestrolan, car le risque de syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, est accru (voir rubrique 4.4).

Alcool : La trazodone intensifie les effets sédatifs de l'alcool. La consommation d'alcool doit être évitée pendant un traitement par trazodone.

Les effets des médicaments déprimeurs du système nerveux central tels qu'opiacés, alcool, barbituriques, neuroleptiques et benzodiazépines peuvent être renforcés.

Lévodopa : Les antidépresseurs peuvent accélérer le métabolisme de la lévodopa.

Autres : L'administration concomitante de trazodone et de médicaments avérés allonger l'intervalle QT peut augmenter le risque d'arythmies ventriculaires, y compris de torsade de pointes. La prudence s'impose lorsque ces médicaments sont administrés simultanément avec la trazodone.

Etant donné que la trazodone n'est un inhibiteur que très faible de la recapture de la noradrénaline et ne modifie pas la réponse de la pression artérielle à la tyramine, les interférences avec l'action hypotensive des composés de type guanéthidine est improbable. Néanmoins, des études sur des animaux de laboratoire évoquent la possibilité que la trazodone inhibe la plupart des actions aiguës de la clonidine. Dans le cas des autres types d'antihypertenseurs, malgré qu'aucun rapport d'interactions cliniques n'ait été rapporté, il convient de tenir compte de la possibilité d'une potentialisation. L'administration concomitante d'antihypertenseurs avec la trazodone peut nécessiter une diminution de la dose de l'antihypertenseur.

Les effets indésirables peuvent être plus fréquents lorsque la trazodone est administrée conjointement avec des préparations contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Il y a un risque de syndrome sérotoninergique, notamment en cas de prise simultanée de millepertuis ou d'autres antidépresseurs tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Il y a eu des rapports de modification du temps de prothrombine chez des patients recevant en concomitance de la trazodone et de la warfarine.

La prise concomitante de trazodone peut entraîner une élévation des taux sériques de digoxine ou de phénytoïne. Il convient d'envisager une surveillance des taux sériques chez ces patients.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données se rapportant à l'utilisation de la trazodone au cours d'un nombre limité (< 200) de grossesses n'ont révélé aucun effet indésirable de la trazodone sur la grossesse ou sur l'état de santé du fœtus/nouveau-né. Il n'y a, à ce jour, pas d'autres données épidémiologiques pertinentes disponibles. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet nuisible direct ou indirect sur la grossesse, le développement fœtal/embryonnaire, l'accouchement ou le développement postnatal à des doses thérapeutiques.

La trazodone ne devrait toutefois pas être administrée pendant la grossesse et il convient d'être prudent lors de la prescription aux femmes enceintes. En cas de prise de trazodone jusqu'à l'accouchement, les nouveaux-nés doivent faire l'objet d'une surveillance relative à un éventuel syndrome de sevrage.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Allaitement

Des données limitées indiquent que l'excrétion de la trazodone dans le lait maternel est faible, mais les concentrations du métabolite actif ne sont pas connues. Vu le peu de données disponibles, la décision de poursuivre/arrêter l'allaitement ou le traitement par trazodone doit être prise en fonction de la balance de bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par trazodone pour la femme.

L'administration de trazodone durant l'allaitement est déconseillée.

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

La trazodone exerce une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine bien que ce risque est accru par la prise simultanée d'alcool. Les patients doivent être avertis des risques qu'ils encourent à conduire un véhicule ou à utiliser une machine jusqu'à ce qu'ils soient sûrs de ne pas être affectés par de la somnolence, de la sédation, des étourdissements, des états de confusion ou en cas de vision trouble.

4.8 Effets indésirables

Des cas d'idées et des comportements suicidaires ont été rapportés lors d'un traitement par trazodone ou peu après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Les symptômes suivants, dont certains sont fréquemment rapportés en cas de dépression non traitée, ont également été rapportés chez des patients sous traitement par trazodone.

| Classe de système d'organes MedDRA | Fréquence indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles) |
|---|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Dyscrasies sanguines (notamment agranulocytose, thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie et anémie) |
| Affections du système immunitaire | Réactions allergiques |
| Affections endocriniennes | Syndrome de sécrétion insuffisante d'hormone antidiurétique |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hyponatremie ¹ , modification du poids (diminution ou augmentation), anorexie, augmentation ou diminution de l'appétit |
| Affections psychiatriques | Idées ou comportements suicidaires ² , état de confusion, insomnie, désorientation, manie, anxiété, nervosité, agitation (avec très occasionnellement exacerbation jusqu'au délire), illusions sensorielles, réactions agressives, hallucinations, cauchemars, baisse de la libido, syndrome de sevrage |
| Affections du système nerveux | Syndrome sérotoninergique, convulsions, syndrome neuroleptiques malin, étourdissements, vertiges, céphalées, somnolence ³ , agitation, baisse de la vigilance, tremblements, vision trouble, perturbation de la mémoire, myoclonies, aphasie de Broca, paresthésies, dystonie, altération du goût, rarement effets de type anticholinergique |
| Affections cardiaques | Arythmies cardiaques ⁴ (notamment torsade de pointes, palpitations, extrasystoles ventriculaires, |

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

| | |
|---|---|
| | bigéminismes ventriculaires, tachycardie ventriculaire), bradycardie, tachycardie, anomalies de l'ECG (allongement de l'intervalle QT) ² |
| Affections vasculaires | Hypertension orthostatique, hypertension, syncope |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Congestion nasale, dyspnée |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, vomissements, bouche sèche, constipation, diarrhées, dyspepsie, douleur gastrique, gastro-entérite, augmentation de la salivation, iléus paralytique |
| Affections hépatobiliaires | Anomalies de la fonction hépatique (notamment jaunisse et lésions hépatocellulaires) ⁵ , choléstase intrahépatique, rares cas d'hépatotoxicité. |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Éruption cutanée, prurit, hyperhidrose, réaction allergique |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Douleur dans les membres, dorsalgie, myalgie, arthralgie |
| Affections du rein et des voies urinaires | Troubles de la miction |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Priapisme ⁶ |
| Affections oculaires | Troubles de la vision, prurit oculaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Faiblesse, œdème, symptômes de type grippal, fatigue, douleur thoracique, fièvre |
| Investigations | Élévation des enzymes hépatiques |

Le statut hydrique et électrolytique doit être contrôlé chez les patients symptomatiques.

² Voir également rubrique 4.4.

³ La trazodone est un antidépresseur sédatif et de la somnolence se manifeste parfois au cours des premiers jours du traitement ; elle disparaît généralement avec la poursuite du traitement.

⁴ Les études chez l'animal ont montré que la trazodone est moins cardiotoxique que les antidépresseurs tricycliques et les études cliniques semblent indiquer que ce médicament pourrait être associé à un moindre risque de susciter des arythmies cardiaques chez l'être humain. Les études cliniques portant sur des patients souffrant d'une pathologie cardiaque préexistante indiquent que la trazodone pourrait être arythmogène chez certains patients faisant partie de cette population.

⁵ Des effets indésirables sur la fonction hépatique, parfois sévère, ont été signalés dans de rares cas. En présence de tels effets, il convient d'arrêter immédiatement le traitement par la trazodone.

⁶ Voir également rubrique 4.4

Un syndrome de sevrage pourrait se produire exceptionnellement lors de l'arrêt du traitement bien que les preuves précliniques et cliniques disponibles ne suggèrent pas que trazodone provoque de la dépendance psychique. Ces symptômes de sevrage observés sont: lassitude, nausée, vomissements, diarrhée, anorexie, douleurs abdominales, céphalées, tremblements, palpitations, douleurs musculaires. Les symptômes sont en général de faible intensité; de manière spontanée ils apparaissent immédiatement après la diminution ou l'arrêt du traitement et disparaissent après 3 ou 4 jours. Afin d'éviter l'apparition de tels symptômes, le traitement doit être diminué progressivement.

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 :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance

| | |
|--------------------------------------|---|
| Galileelaan 5/03 B-1210 Bruxelles | Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou |
|--------------------------------------|---|

Website: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Manifestations de toxicité

Les réactions les plus fréquemment décrites suite à un surdosage sont de la somnolence, des étourdissements, des nausées et des vomissements. Dans les cas plus graves, on a signalé le coma, la tachycardie, l'hypotension, l'hyponatrémie, les convulsions, priapisme et l'insuffisance respiratoire. Les manifestations cardiaques peuvent comprendre la bradycardie, l'allongement de l'intervalle QT et les torsades de pointes. Les symptômes peuvent apparaître dans les 24 heures qui suivent le surdosage ou plus.

Les surdosages de trazodone en association avec d'autres antidépresseurs peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la trazodone. Compte tenu de la possibilité de surdosage associé à d'autres médicaments, le malade sera hospitalisé dans un centre spécialisé. Un traitement symptomatique, consistant en la prise de charbon activé en la surveillance des fonctions vitales, sera instauré chez les adultes qui ont ingéré plus de 1 g de trazodone ou chez les enfants qui ont ingéré plus de 150 mg de trazodone au cours de l'heure précédant la consultation. Le lavage gastrique peut alternativement être envisager chez l'adulte dans l'heure qui suit l'ingestion d'un surdosage mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

Garder en observation pendant au moins 6 heures après l'ingestion (ou 12 heures en cas de prise d'une préparation à libération prolongée). Surveiller la PA, le pouls et l'échelle de Glasgow. Surveiller la saturation en oxygène en cas de baisse du score de Glasgow. Un monitoring cardiaque est approprié chez les patients symptomatiques.

De brèves convulsions uniques ne nécessitent pas de traitement. Contrôler les convulsions fréquentes ou prolongées par l'administration intraveineuse de diazépam (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 permettent de contrôler les crises, une perfusion intraveineuse de phénytoïne peut être utile. Administrer de l'oxygène et corriger les perturbations métaboliques et de l'équilibre acido-basique selon le besoin.

Le traitement doit être symptomatique et adjuvant en cas d'hypotension et de sédation excessive. Devant la persistance d'une hypotension sévère, envisager le recours à des inotropes comme la dopamine ou la dobutamine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidépresseurs, code ATC : N06AX05

Nestrolan 100 mg comprimés est un antidépresseur à activité sédatrice dont la structure chimique et le profil pharmacologique sont différents de ceux des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques. La trazodone est un dérivé de la triazolopyridine.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Mécanisme d'action:

Le mécanisme de l'action antidépressive de la trazodone chez l'homme n'est pas encore complètement élucidé. Le profil pharmacologique de la trazodone est nettement différent de celui des tricycliques ou des IMAO.

La trazodone accentue l'effet de la déplétion aminée induit par la réserpine ou la tétrabénazine et bloque l'activité monoaminergique dans les tests communément utilisés dans le screening d'antidépresseurs.

D'après des doses et des conditions expérimentales, la trazodone possède une activité anti-sérotonine ou une activité sérotoninomimétique; cette dernière activité est vraisemblablement liée à une inhibition sélective de la recapture de la 5-HT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La trazodone est rapidement et totalement résorbée au niveau du tractus digestif: après administration orale, le pic plasmatique chez l'homme est atteint 1,30 heure (à jeun) à 2,30 heures (après un repas).

L'élimination est biphasique: une phase rapide avec une demi-vie de 1 heure et une phase d'élimination plus lente avec une demi-vie de 8 heures en moyenne.

La trazodone se distribue dans la totalité de l'organisme et des concentrations plus élevées sont observées dans le foie, la moelle épinière et le cerveau, notamment au niveau de l'hippocampe, du thalamus et de l'hypophyse.

La trazodone est totalement excrétée par voie urinaire (70%) et fécale (30%) sous forme de métabolites. Au pic de concentration plasmatique, on trouve 62% de produit inchangé. Par contre, dans les urines, la trazodone inchangée n'existe qu'à l'état de traces.

Le taux de liaison aux protéines est de 89 à 95%.

L'administration répétée de la trazodone ne modifie pas la cinétique du produit par rapport à l'administration unique; il n'y a pas d'accumulation.

Les études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains montrent que la trazodone est métabolisée principalement par le cytochrome P4503A4 (CYP3A4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs – Lactose – Calcium hydrogénophosphate de dihydraté – Povidone – Cellulose microcristalline – Carboxyméthylamidon sodique (type A) – stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes de 30 et 90 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Amophar
Molenberglei 36
B-2627 Schelle

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE238201

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

01/07/2002

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2021