

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nestrolan 100 mg tabletten

### 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke tablet bevat 100 mg trazodone hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 169,20 mg lactose.

Elke tablet bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. Farmaceutische vorm

Tabletten van 100 mg voor orale toediening. Ronde, witte tabletten met een breuklijn aan één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Depressies van verschillende oorsprong en die een geneeskundige behandeling vereisen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen:*

De dosering moet individueel worden aangepast. Men zal rekening houden met het feit dat het antidepressief effect optreedt na 2 à 3 weken behandeling terwijl het sederend effect al merkbaar wordt na enkele dagen.

De aanvangsdosis bedraagt 100 mg en wordt om de 3 tot 4 dagen met 50 mg verhoogd tot een optimaal therapeutisch effect wordt bereikt.

Deze dosis mag opgevoerd worden tot 400 mg per dag bij ambulante patiënten en wordt dan over 2 tot 3 innamen verdeeld.

Bij gehospitaliseerde patiënten en in geval van zeer ernstige depressie kan uitzonderlijk de dosis op 600 mg per dag gebracht worden.

Om de behandeling stop te zetten, is het aangeraden de dosis geleidelijk aan te verminderen.

##### *Ouderen:*

Voor zeer oude of zwakke patiënten wordt de aanbevolen aanvangsdosis verlaagd tot 100 mg per dag, toegediend in verdeelde dosissen of als een éénmalige dosis 's avonds (zie rubriek 4.4). Deze kan, afhankelijk van de tolerantie en de werkzaamheid, onder toezicht geleidelijk worden verhoogd zoals beschreven onder "Volwassenen". In algemeen dienen bij deze patiënten éénmalige dosissen hoger dan 100 mg te worden vermeden. Een dosis van 300 mg per dag dient niet overschreden te worden.

##### *Pediatrische patiënten:*

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Trazodone wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid.

De bijwerkingen kunnen worden verminderd (hogere resorptie en lagere piekplasmaconcentratie) door inname van trazodone hydrochloride na de maaltijd.

### *Leverfunctiestoornis:*

Trazodone wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever (zie rubriek 5.2) en werd ook in verband gebracht met hepatotoxiciteit (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan patiënten met een leverfunctiestoornis, vooral in gevallen van ernstige leverfunctiestoornis. Regelmatige controle van de leverfunctie kan overwogen worden.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie, wordt bij voorkeur met een halve dosis begonnen.

### *Nierfunctiestoornis:*

Gewoonlijk dient de dosis niet te worden aangepast, maar voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2) en wordt bij voorkeur met een halve dosis begonnen.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Alcoholintoxicatie en intoxicatie met slaapmiddelen.

Acuut myocardinfarct.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### *Pediatrische patiënten*

Trazodone mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Zelfmoordgedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordplanning) en vijandigheid (voornamelijk agressiviteit, vijandig gedrag en woede) werden in klinisch onderzoek vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan met placebo.

Daarenboven zijn er geen langetermijnveiligheidsgegevens beschikbaar over groei, botrijping en cognitieve en gedragsontwikkeling bij kinderen en adolescenten.

### *Zelfmoord / zelfmoordgedachten of klinische verergering*

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico van zelfmoordgedachten, zelfbeschadiging en zelfmoord (zelfmoord-gerelateerde gedragingen). Het risico blijft aanhouden tot een significante remissie optreedt. Gezien het mogelijk is dat tijdens de eerste paar weken of langer, geen verbetering optreedt, zouden patiënten van nabij moeten gevolgd worden totdat er zulke verbetering 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 zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen, of deze met een significante mate van zelfmoord-ideatie voor het starten van de 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 verhoogd risico, dient te gebeuren tijdens de behandeling, vooral in de vroege fase en daaropvolgende dosisverhogingen. Patiënten (en de verzorgers van deze patiënten) moeten gewaarschuwd worden voor de

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

behoefte voor het opvolgen van klinische verergering, zelfmoordgedrag en gedachten en ongewone veranderingen in het gedrag en moeten onmiddellijk medisch advies zoeken indien deze symptomen zich voordoen.

Toediening van trazodon aan adolescenten (> 12 jaar) dient nauwlettend opgevolgd te worden.

In pediatrie klinische studies met SSRI/SNRI (andere klassen van antidepressiva), werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandelijkheid (hoofdzakelijk agressie, onaangepast gedrag en woede-uitbarstingen) vaker waargenomen onder kinderen en adolescenten die behandeld werden met SSRI/SNRI in vergelijking tot degenen die behandeld werden met placebo. Dit risico kan met trazodone niet uitgesloten worden. Indien, op grond van een klinische noodzaak, desalniettemin een besluit om te behandelen wordt genomen, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op de manifestatie van suïcidale symptomen.

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

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

- Epilepsie; meer bepaald plotse dosisverhogingen en -verlagingen moeten worden vermeden
- Patiënten met een hartaandoening, zoals angina pectoris, geleidingsstoornissen of verschillende graden van AV-blok, een recent myocardinfarct. Gevallen van aritmie werden beschreven, voornamelijk bij patiënten met een onderliggende hartaandoening.
- Hyperthyroïdie.
- Mictiestoornissen, zoals prostaathypertrofie en acute urineretentie, hoewel geen problemen verwacht worden omdat trazodone slechts een licht anticholinergische effect heeft.
- Acut nauwekamerhoekglaucoom of verhoogde intra-oculaire druk, hoewel geen belangrijke wijzigingen verwacht worden omdat trazodone slechts een licht anticholinergische effect heeft.

Wanneer geelzucht optreedt, dient de behandeling met trazodone te worden gestopt.

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 trazodone kan een depressieve fase veranderen van een manisch-depressieve psychose in een manische fase. In dit geval dient trazodone te worden gestopt.

Interacties in verband met het serotoninesyndroom/maligne neuroleptisch syndroom zijn beschreven bij concomitant gebruik van andere stoffen met serotonerge werking, zoals andere antidepressiva (bv. tricyclische antidepressiva, SSRI's, SNRI's en MAO-remmers) 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 voor aanvullende informatie.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Gelijktijdige toediening van Nestrolan met opioïden zoals buprenorfine, kan leiden tot serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie hierboven, zie rubriek

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

4.5). Als gelijktijdige toediening met opioïden zoals buprenorfine klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen. Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

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 trazodone kregen. Bij concomitante toediening van een antihypertensiva en trazodone kan een dosisverlaging van het antihypertensivum nodig zijn.

### **Oudere patiënten**

Oudere patiënten kunnen veel vaker orthostatische hypotensie, slaperigheid en andere anticholinerge effecten van trazodone ervaren. Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan de mogelijke bijkomende effecten bij het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen zoals andere psychotropen of antihypertensiva, of bij de aanwezigheid van risicofactoren zoals comorbide ziekte die deze reacties kunnen verergeren. Het wordt aanbevolen de patiënt/verzorg(st)er over de mogelijkheid van deze reacties in te lichten en zorgvuldig dergelijke effecten na het begin van de behandeling en voor en tijdens titratie naar een hogere dosis te controleren.

Na behandeling met trazodone, vooral na een langdurige behandeling, is een geleidelijke dosisvermindering aanbevolen om de ontwenningssverschijnselen, zoals misselijkheid, hoofdpijn en malaise tot een minimum te beperken.

Er is geen aanwijzing dat trazodone hydrochloride verslavende eigenschappen zou vertonen.

Zoals met andere antidepressiva zijn met trazodone zeer zeldzame gevallen van verlengd QT-interval gemeld. Voorzichtigheid is aangeraden indien trazodone wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen, waarvan QT-interval verlenging is gekend. Trazodone dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hart- en vaatziekte, waaronder die geassocieerd met een QT-interval verlenging.

Krachtige CYP3A4 inhibitoren kunnen de trazodoneconcentraties in het serum verhogen (zie rubriek 4.5 voor meer informatie).

Zoals met andere geneesmiddelen met een alfa-adrenolytische werking worden met trazodone zeer zelden gevallen van priapisme gemeld. Dit kan behandeld worden met een intracaverneuse injectie van een alfa-adrenergisch geneesmiddel zoals adrenaline of metaraminol. Er zijn echter meldingen van gevallen van trazodone-geïnduceerd priapisme die een chirurgische ingreep vereisten of leidden tot een blijvende sexuele disfunctie. Wanneer deze vermoedelijke bijwerking optreedt, moet trazodone onmiddellijk worden gestaakt.

Trazodon kan de INR (International Normalized Ratio betreffende de PT) wijzigen bij patiënten behandeld met warfarine. Stijging van de serumwaarden van digoxine en fenytoïne werden eveneens gemeld (zie rubriek “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Bij gelijktijdige toediening van sint-janskruid, kunnen bijwerkingen vaker voorkomen.

### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Dit geneesmiddel bevat minder 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*Algemeen:* De sedatieve effecten van antipsychotica, slaapmiddelen, sedativa, anxiolytica en antihistaminica kunnen versterkt worden. In deze 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-remmers:* *In vitro* studies ter onderzoek van het geneesmiddelenmetabolisme van trazodone suggereren dat er een potentieel bestaat voor geneesmiddelinteracties indien trazodone wordt gegeven samen met CYP3A4-remmers zoals erythromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodone. Het is waarschijnlijk dat de CYP3A4-remmers kunnen leiden tot aanzienlijke verhogingen van de plasmaconcentraties van trazodone, met kans op bijwerkingen. Het is bevestigd in in-vivo-studies bij gezonde vrijwilligers, dat een dosis van 200 mg ritonavir tweemaal daags de plasmaspiegels van trazodone meer dan verdubbelde, met misselijkheid, syncope en hypotensie tot gevolg. Indien trazodone wordt gebruikt samen met een potente CYP3A4-remmer, dient een lagere dosis van trazodone te worden overwogen. De gelijktijdige toediening van trazodone en krachtige CYP3A4-remmers moet indien mogelijk echter worden vermeden.

*Carbamazepine:* Gelijktijdige toediening verlaagt de plasmaconcentraties van trazodone. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine 400 mg per dag leidde tot een daling van de plasmaconcentraties van trazodone en zijn actieve metaboliet M-chlorophenylpiperazine met respectievelijk 76% en 60%. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd om vast te stellen of een dosisverhoging van trazodone noodzakelijk is.

*Tricyclische antidepressiva:* Gelijktijdige inname moet worden vermeden vanwege het risico op interactie. Men dient op zijn hoede te zijn voor serotoninesyndroom en cardiovasculaire nevenwerkingen.

*Fluoxetine:* Er zijn zeldzame gevallen gemeld van verhoogde trazodoneconcentraties in het plasma en van bijwerkingen bij combinatie van trazodone met fluoxetine, een CYP1A2/2D6 remmer. Het onderliggende mechanisme van deze farmacokinetische interactie is niet volledig gekend. Een farmacodynamische interactie (serotoninesyndroom) kan niet worden uitgesloten.

*Monoamino oxidase remmers:* Mogelijke interacties met monoamineoxidaseremmers zijn in zeldzame gevallen gemeld. Hoewel sommige artsen gelijktijdig gebruik voorschrijven, wordt inname van trazodone samen met MAO-remmers of binnen 2 weken na stopzetting van deze stoffen niet aanbevolen. Een behandeling met MAO-remmers binnen een week na het staken van de behandeling met trazodone wordt eveneens afgeraden.

Wanneer een behandeling met een MAO-remmer kort voor het gebruik van trazodone wordt gestaakt of tegelijkertijd wordt voorzien, dient de initiële therapie behoedzaam te gebeuren met de mogelijkheid van geleidelijke verhoging tot de gewenste therapeutische respons wordt verkregen.

*Fenothiazines:* ernstige orthostatische hypotensie is waargenomen in het geval van gelijktijdig gebruik van fenothiazinen zoals bv. chloorpromazine, fluphenazine, levomepromazine, perfenazine.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

*Anesthetica/spierrelaxantia:* Trazodone hydrochloride kan de werking van spierrelaxantia en vluchtige anesthetica verhogen. In dergelijke gevallen is voorzichtigheid geboden.

*Opioiden:* Voorzichtigheid is geboden en nauwgezetere klinische controle is vereist als opioïden (zoals buprenorfine) gecombineerd worden met Nestrolan, aangezien het risico op serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, wordt verhoogd (zie rubriek 4.4).

*Alcohol:* Trazodone versterkt de sedatieve effecten van alcohol. Alcohol dient te worden vermeden tijdens een behandeling met trazodone.

De effecten van geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken zoals opiaten, alcohol, barbituraten, neuroleptica en benzodiazepines kunnen versterkt worden.

*Levodopa:* antidepressiva kunnen het metabolisme van levodopa versnellen.

*Andere:* Gelijktijdig gebruik van trazodone met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kan het risico op ventriculaire aritmieën, waaronder torsade de pointes, verhogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen worden voorgeschreven samen met trazodone.

Aangezien trazodone een zwakke noradrenaline-heropname remmer is en de bloeddrukrespons op tyramine niet verandert, is een invloed op de hypotensieve werking van guanethidine-achtige geneesmiddelen onwaarschijnlijk. Studies bij laboratoriumdieren suggereren echter dat trazodone de meeste acute acties van clonidine kan remmen. Bij andere soorten antihypertensiva moet rekening gehouden worden met een mogelijk versterkte werking, hoewel er geen klinische interacties zijn gemeld. De gelijktijdige toediening van antihypertensiva met trazodone kan een vermindering van de dosering van het antihypertensivum vereisen

Bijwerkingen kunnen vaker optreden indien trazodone wordt ingenomen in combinatie met producten die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten. In geval van gelijktijdige inname van Sint-janskruid of andere antidepressiva zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), bestaat de kans op een serotoninesyndroom.

Veranderingen in protrombinetijd zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik van trazodone en warfarine.

Trazodone kan aanleiding geven tot verhoogde serumspiegels van digoxine en fenytoïne. Controle van de serumconcentratie moet overwogen worden bij deze patiënten.

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### *Zwangerschap*

Gegevens over een beperkt aantal (< 200) blootgestelde zwangerschappen duiden niet op ongewenste effecten van trazodone op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Onderzoek bij dieren tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling bij gebruik van therapeutische dosissen .

Het gebruik van trazodone tijdens de zwangerschap dient nochtans te worden afgeraden en voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangeren. Indien trazodone gebruikt wordt tot aan de bevalling, dient de pasgeborene te worden gecontroleerd op ontweningsverschijnselen.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### *Borstvoeding*

Bepaalde gegevens duiden erop dat trazodone nagenoeg niet in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar de concentraties van de actieve metabooliet zijn niet bekend. Door het gebrek aan gegevens moet bij een beslissing over het al dan niet voortzetten/stopzetten van de borstvoeding of het voortzetten/stopzetten van de behandeling met trazodone, rekening gehouden worden met het voordeel van de borstvoeding voor de baby en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Het gebruik van trazodone tijdens de lactatieperiode wordt afgeraden.

### **4.7 Beïnvloeding van rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.**

Trazodone heeft een kleine tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, maar bij sommige personen is er een risico op sedatie dat wordt verhoogd bij gelijktijdige inname van alcohol. 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 slaperigheid, sedatie, duizeligheid, verwardheid of wazig zien.

### **4.8 Bijwerkingen**

Gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gemeld tijdens of kort na de behandeling met trazodone (zie rubriek 4.4 ).

De volgende symptomen, waarvan sommige vaak worden gemeld bij onbehandelde depressie, zijn ook waargenomen bij patiënten die behandeld worden met trazodone.

<b>MedDRA systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie niet gekend ( kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Bloeddyscrasieën (incl. agranulocytose, trombocytopenie, eosinophilie, leucopenie en anemie)
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyponatremie <sup>1</sup> , verandering van gewicht (verlies of toename), anorexie, verhoogde of verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Zelfmoordgedachten of -gedrag <sup>2</sup> verwardheid, slapeloosheid, desoriëntatie, manie, angst, nervositeit, agitatie (zeer zelden verergerend tot delirium), waanideeën, agressieve reactie, hallucinaties, nachtmerries, verminderd libido, ontweningsverschijnselen
Zenuwstelselaandoeningen	Serotoninesyndroom, convulsie, maligne neurolepticasyndroom, duizeligheid, vertigo, hoofdpijn, sufheid <sup>3</sup> , rusteloosheid, verminderde alertheid, tremor, wazig zicht, geheugenstoornissen, myoclonus, expressieve afasie, paresthesieën, dystonie, gewijzigde smaak, zeldzame anticholinergische effecten
Hartaandoeningen	Hartritme stoornissen <sup>4</sup> (incl. Torsade de pointes, hartkloppingen, premature ventriculaire contracties, ventriculaire coupletten, ventriculaire tachycardie), bradycardie, tachycardie, ECG afwijkingen (QT verlenging) <sup>2</sup>
Bloedvataandoeningen	Orthostatische hypotensie, hypertensie, syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Neusverstopping, dyspnoe

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, droge mond, constipatie, diarree, dyspepsie, maagpijn, gastro-enteritis, speekselvloed, paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctieafwijkingen (waaronder geelzucht en hepatocellulaire schade <sup>5</sup> ), intrahepatische cholestase, zeldzame gevallen van hepatotoxiciteit
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, pruritus, hyperhydrosis, allergische reacties
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de ledematen, rugpijn, spierpijn, gewrichtspijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornissen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Priapisme <sup>6</sup>
Oogaandoeningen	Gezichtsstoornissen, jeukende ogen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwakke, oedeem, griepachtige symptomen, vermoeidheid, pijn op de borst, koorts
Onderzoeken	Verhoogde leverenzymen

1. Vocht- en elektrolytenbalans dient te worden gecontroleerd bij symptomatische patiënten
2. Zie eveneens rubriek 4.4
3. Trazodone is een kalmerend antidepressivum en sufheid wordt soms ervaren tijdens de eerste dagen van de behandeling. Deze verdwijnt meestal bij verderzetting van de therapie.
4. Dierproeven toonden aan dat trazodone minder cardiotoxisch is dan tricyclische antidepressiva. Klinische studies bij de mens geven aan dat trazodone minder kans geeft op het ontwikkelen van hartritmestoornissen. Klinische studies bij patiënten met reeds bestaande hartziekten wijzen er op dat trazodone aritmogeen bij sommige van deze patiënten.
5. Nadelige invloed op de leverfunctie, al dan niet ernstig, is zelden gemeld. Indien dergelijke effecten zich voordoen, dient trazodone onmiddellijk te worden gestaakt.
6. Zie eveneens rubriek 4.4.

Ontwenningverschijnselen kunnen uitzonderlijk optreden bij het stopzetten van de behandeling hoewel de beschikbare preklinische en klinische gegevens niet aantonen dat trazodone psychische afhankelijkheid veroorzaakt. Deze vastgestelde ontwenningverschijnselen zijn: vermoeidheid, misselijkheid, braken, diarree, anorexia, buikpijn, hoofdpijn, tremor, palpitations, spierpijn. De symptomen zijn in het algemeen zwak van intensiteit, verschijnen spontaan, onmiddellijk na vermindering of stopzetten van de behandeling en verdwijnen na 3 tot 4 dagen. Om deze symptomen te vermijden moet de behandeling geleidelijk aan afgebouwd worden.

### 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 B-1210 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
------------------------------------	---------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [addr@fagg.be](mailto:addr@fagg.be)

### 4.9 Overdosering



## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### *Toxiciteitssymptomen*

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

Overdosering van trazodone in combinatie met andere antidepressiva kan leiden tot serotoninesyndroom.

### *Behandeling*

Er is geen specifiek antidotum voor trazodone. Rekening houdend met de mogelijkheid van overdosering in combinatie met andere geneesmiddelen, zal de patiënt gehospitaliseerd worden in een gespecialiseerd centrum. Symptomatische behandeling, bestaande uit toediening van actieve kool en controle van de vitale functies, dient te worden toegepast bij volwassenen die meer dan 1 g trazodone hebben ingenomen, of bij kinderen die meer dan 150 mg trazodone 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, polsslag en de Glasgow coma schaal (GCS). Controleer de zuurstofverzadiging bij verminderde GCS. Hartcontrole is aanbevolen bij symptomatische patiënten.

Eénmalige korte convulsies vereisen geen behandeling. Controleer frequente of langdurige convulsies met intraveneus diazepam (0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht) of lorazepam (4 mg voor volwassene 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. Indien nodig, zuurstof toedienen en stoornissen in het zuur-base evenwicht en metabole stoornissen corrigeren.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidepressiva, ATC-code: N06AX05

Nestrolan is een antidepressivum met sederende werking en met een chemische structuur en farmacologisch profiel die verschillen van deze van tricyclische en tetracyclische antidepressiva.

Trazodone is een triazolopyridinederivaat.

### *Werkingsmechanisme:*

Het mechanisme van de antidepressieve werking van trazodone bij de mens is nog niet volledig opgehelderd. Het farmacologisch profiel van trazodone verschilt duidelijk van dat der tricyclische antidepressiva of der MAO-remmers.

Trazodone versterkt de amine-depletie geïnduceerd door reserpine of tetrabenazine en remt de monoaminergische werking in de testen welke die bij de screening van antidepressiva gebruikelijk zijn.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Naargelang de dosis en de proefopstelling bezit trazodone een antiserotonine- of een serotonine-mimetische werking; deze laatste is waarschijnlijk gebonden aan een selectieve inhibitie van de 5-HT heropname.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Trazodone wordt snel en volledig geresorbeerd in de gastro-intestinale tractus: na orale toediening wordt bij de mens de plasma-piek bereikt na 1,30 u (nuchter) tot 2,30 u (na de maaltijd). De uitscheiding verloopt in twee tijden: een eerste snelle fase met een half-leven waarde van 1 u gevolgd door een tragere fase met een half-leven waarde van gemiddeld 8 u.

Trazodone wordt verdeeld over gans het organisme met hogere concentraties in lever, ruggenmerg en hersenen, meer bepaald in hippocampus, thalamus en hypofyse. Trazodone wordt volledig uitgescheiden, onder de vorm van metabolieten, voor 70% via de nieren en voor 30% via de faeces.

Het onveranderd product vertegenwoordigt 62% van de plasma-piek terwijl er in de urine slechts sporen van onveranderd trazodone worden gevonden.

Trazodone is voor 89 tot 95% eiwitgebonden.

In vergelijking met een éénmalige toediening wijzigt herhaalde toediening de kinetiek niet; er is geen accumulatie.

*In vitro* studies in humane levermicrosomen tonen aan dat trazodone hoofdzakelijk gemetaboliseerd wordt door het cytochroom P4503A4 (CYP3A4).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet van toepassing.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Maïszetmeel – Lactose – Calciumwaterstoffsosfaat.2H<sub>2</sub>O – Povidone – Microkristallijn cellulose – natriumzetmeelglycolaat A – Magnesium stearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van 30 en 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Geen bijzondere vereisten.

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

Amophar  
Molenberglei 36  
B-2627 Schelle

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE238201

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

01/07/2002

### **10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 03/2021