

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazodon HCl Sandoz 50 mg, tabletten
Trazodon HCl Sandoz 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trazodon HCl Sandoz 50 mg tabletten bevatten elk 50 mg trazodon hydrochloride.
Trazodon HCl Sandoz 100 mg tabletten bevatten elk 100 mg trazodon hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke Trazodon HCl Sandoz 50 mg tablet bevat 84,6 mg lactose (als monohydraat).

Elke Trazodon HCl Sandoz 100 mg tablet bevat 169,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Trazodon HCl Sandoz 50 mg tabletten:

witte, ronde, biconvexe tabletten, zonder breukstreep.

Trazodon HCl Sandoz 100 mg tabletten:

witte capsulevormige tabletten, met een drievoudige breukstreep.

De tablet kan evenredig in tweeën worden gedeeld wanneer in het midden doorgebroken, in een driekwart tablet en in een kwart tablet, indien gebroken op een breukstreep aan het eind, of in evenredige kwarten indien gebroken op alle drie de breuklijnen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trazodon HCl Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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 patienten 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 van geen-reactie mag de dosering worden verhoogd tot het maximaal aangeradene. 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, meestal tot ongeveer de helft van de dosering, tot de laagste dosering waarop een bevredigende klinische respons is bereikt.

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

Ouderen:

Voor zeer oude, of zwakke patienten, 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 4.2). Dit mag, onder toezicht, geleidelijk worden verhoogd, zoals beschreven onder volwassenen, naar tolerantie 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.

Kinderen:

Trazodon HCl Sandoz wordt niet aanbevolen voor kinderen onder de 18 jaar vanwege een tekort aan gegevens over veiligheid.

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

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 patienten met leverfunctiestoornissen, vooral in gevallen van ernstige leverfunctiestoornis. Er moet aandacht worden gegeven aan periodiek controleren van de leverfunctie.

Nierfunctiestoornis:

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alcoholintoxicatie en intoxicatie met hypnotica.
- Acut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en jongeren onder 18 jaar

Trazodon mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren onder 18 jaar. Suïcidaal gedrag (suïcidepoging, suïcidale gedachten) en vijandig gedrag (vooral agressiviteit, oppositioneel gedrag en woede) zijn in klinisch onderzoek vaker waargenomen bij kinderen en jongeren die met antidepressiva behandeld worden dan met placebo. Daarnaast ontbreken langetermijngegevens over de veiligheid bij kinderen en jongeren met betrekking tot groei, rijping en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Waarschuwingen:

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan 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. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse, van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva, bij patiënten met psychiatrische stoornissen, toonde een toegenomen risico aan op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva, vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud. Patiënten, in het bijzonder hoogrisico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

In verband met mogelijk suïcidaal gedrag wordt aangeraden om de kleinst mogelijke hoeveelheid Trazodon voor te schrijven. De waarschijnlijkheid tot het doen van een suïcidepoging is inherent aan het ziektebeeld depressie en kan blijven bestaan tot belangrijke verbetering is opgetreden.

Het wordt aanbevolen dat voorzichtige dosering en regelmatige controle wordt toegepast bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- Epilepsie, vooral bij abrupte verhoging of verlaging van dosering
- Patiënten met lever- of nierfunctiestoornis, vooral wanneer deze ernstig is
- Patiënten met hartaandoeningen, zoals angina pectoris, geleidingsstoornissen of AV-blokkades van verschillende gradaties, recent myocardinfarct
- Hyperthyreoïdie

- Mictiestoornis, zoals prostaathypertrofie, hoewel problemen niet zijn te verwachten omdat de anticholinerge werking van trazodon slechts gering is.
- Acuut nauwe kamerhoek-glaucoom, verhoogde intra-oculaire druk hoewel ernstige problemen niet zijn te verwachten vanwege de slechts geringe anticholinerge werking van trazodon.

Bij het optreden van geelzucht dient de behandeling met trazodon te worden gestaakt.

Toediening van antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische aandoeningen kan leiden tot een mogelijke verergering van de psychotische symptomen. Paranoïde gedachten kunnen toenemen. Tijdens behandeling met trazodon kan een depressieve fase omslaan van een manisch-depressieve psychose in een manische fase. In dat geval moet de behandeling met trazodon worden gestaakt.

Bij gelijktijdig gebruik van trazodon met andere serotonerge geneesmiddelen, zoals andere antidepressiva (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, SSRI's, SNRI's en MAO-remmers) en neuroleptica, zijn interacties beschreven in verband met het serotoninesyndroom en maligne neurolepticasyndroom. Gevallen van het maligne neurolepticasyndroom met dodelijke afloop zijn gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van trazodon en neuroleptica waarvan dit syndroom een bekende mogelijke bijwerking is. Zie de rubrieken 4.5 en 4.8 voor nadere informatie.

Gelijktijdige toediening van Trazodon HCl Sandoz met buprenorfine kan resulteren in het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5).

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge geneesmiddelen klinisch noodzakelijk is, wordt zorgvuldige monitoring van de patiënt aanbevolen, met name aan het begin van de behandeling en bij dosisverhogingen. Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen onder andere zijn: veranderingen in de mentale gesteldheid, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij een vermoeden van het serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Omdat agranulocytose zich klinisch kan manifesteren door griepachtige symptomen, keelpijn en koorts, wordt in die gevallen aangeraden om hematologisch onderzoek te verrichten.

Hypotensie, met inbegrip van orthostatische hypotensie en syncope, werd gerapporteerd bij patiënten die trazodon gebruikten. Bij gelijktijdige toediening van bloeddrukverlagende middelen en trazodon kan het nodig zijn om de dosering van het bloeddrukverlagende middel te verlagen.

Oudere patiënten kunnen vaker last hebben van orthostatische hypotensie, slaperigheid en andere anticholinergische effecten van trazodon. Potentiële, additionele effecten bij gelijktijdig gebruik van medicatie zoals andere psychotrope of bloeddrukverlagende middelen, of wanneer andere risicofactoren aanwezig zijn zoals comorbiditeit, welke deze reacties kunnen verergeren, dienen nauwkeurig overwogen te worden. Het wordt aanbevolen om de patiënt of zorgverlener te informeren over deze mogelijke reacties en om de patiënt hierop nauwkeurig te controleren na de start van de therapie, voorafgaand aan en na opvoering van de dosis.

Na de behandeling met trazodon, vooral gedurende langere periodes, wordt aangeraden om de dosering stapsgewijs te verlagen, om de kans op onttrekkingsverschijnselen zoals misselijkheid, hoofdpijn en malaise, te verkleinen.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor verslavende eigenschappen van trazodonhydrochloride.

Net als bij andere antidepressiva, zijn bij trazodon zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging gerapporteerd. Voorzichtigheid is geboden bij een combinatie van trazodon en andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen. Trazodon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met hartaandoeningen, inclusief aandoeningen die gepaard gaan met verlenging van het QT-interval.

Krachtige CYP3A4-remmers kunnen leiden tot verhoging van trazodonserumspiegels. Zie rubriek 4.5 voor aanvullende informatie.

Net als bij andere geneesmiddelen met alfasympathicolytische werking, werden bij trazodon zeer zeldzame gevallen van priapisme gerapporteerd. Dit kan behandeld worden met injectie van een alfa-sympathicomimeticum zoals adrenaline of metaraminol in het corpus cavernosum. Er zijn echter ook gevallen bekend van door trazodon geïnduceerd priapisme waarvoor een chirurgische behandeling nodig was of die blijvende seksuele disfunctie tot gevolg had. Patiënten die denken dat zij deze bijwerking hebben, moeten direct stoppen met trazodon.

Trazodon HCl Sandoz bevat lactose

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

Dit middel bevat minder dan 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 sederende effecten van antipsychotica, slaapmiddelen, sedativa, anxiolytica en antihistaminica kunnen versterkt worden; in die gevallen wordt de verlaging van de dosering aangeraden. Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten versnellen het metabolisme van antidepressiva door effecten op de lever. Het metabolisme van antidepressiva wordt geremd door cimetidine en enkele andere antipsychotica.

CYP3A4 remmers

Medicijn-metabolisme-studies *in vitro* zijn indicatief voor een mogelijke geneesmiddelinteractie, wanneer trazodon wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodone. Het is waarschijnlijk dat gebruik van krachtige CYP3A4-remmers kan leiden tot substantiële verhogingen van trazodon-plasmaconcentraties. *In-vivo* studies bij gezonde vrijwilligers hebben bewezen dat een ritonavir dosis van 200 mg tweemaal daags de plasmaconcentratie van trazodon meer dan twee keer verhoogde met als gevolg misselijkheid, flauwte en verlaagde bloeddruk.

Als trazodon wordt gebruikt met een krachtige CYP3A4-remmer moet het gebruik van een lagere dosis trazodon worden overwogen.

Het gelijktijdig toedienen van trazodon en een krachtige CYP3A4 remmer moet echter te allen tijde worden voorkomen.

Carbamazepine: gelijktijdig gebruik resulteert in verlaagde plasmaspiegels van trazodon. Gelijktijdig gebruik met carbamazepine 400 mg per dag lijdt tot een verlaging van de

plasmaconcentratie van trazodon en zijn actieve metaboliet m-chlorophanylpipezazine met 76% en 60% respectievelijk. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden om te bepalen of een verhoogde dosis trazodon benodigd is.

Tricyclische antidepressiva: gelijktijdig gebruik moet worden voorkomen vanwege het gevaar van interactie. Men moet alert blijven op het optreden van het serotoninesyndroom en cardiovasculaire bijwerkingen.

Fluoxetine: zeldzame gevallen van verhoogde trazodon-plasmaconcentraties en bijwerkingen zijn gemeld wanneer trazodon wordt gecombineerd met fluoxetine, een CYP1A2/2D6-remmer. Het onderliggende farmacokinetische interactiemechanisme wordt niet volledig begrepen. Een farmacodynamische interactie (serotoninesyndroom) kon niet worden uitgesloten.

Monoamineoxidase (MAO) remmers: Er zijn enkele mogelijke interacties met MAO-remmers gemeld. Hoewel sommige klinici deze middelen gelijktijdig voorschrijven, wordt een combinatie van trazodon en MAO-remmers of toediening van trazodon binnen twee weken na het staken van een behandeling met MAO-remmers niet aangeraden. Toediening van MAO-remmers binnen een week na het staken van trazodon wordt ook niet aangeraden.

Fenothiazines: Ernstige orthostatische hypotensie werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik van trazodon en fenothiazines zoals bijvoorbeeld chloorpromazine, flufenazine, levomepromazine en perfenazine

Verdovingsmiddelen / spierverslappers: Trazodonhydrochloride kan het effect van spierverslappers en vluchtige verdovingsmiddelen versterken, daarom dient voorzichtigheid te worden betracht in dergelijke gevallen.

Alcohol: Trazodon intensiveert het sedatieve effect van alcohol. Alcohol dient te worden vermeden gedurende de behandeling met trazodon.

Levodopa: Antidepressiva kunnen het metabolisme van levodopa versnellen.

Overig: Gelijktijdig gebruik van trazodon met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, kan het risico op ventriculaire ritmestoornissen zoals torsades de pointes verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van deze middelen en trazodon.

Trazodon is slechts een zeer zwakke noradrenalineheropnameremmer die het effect van tyramine op de bloeddruk niet verandert; daarom is interferentie met de bloeddrukverlagende werking van guanethidine-achtige stoffen onwaarschijnlijk. Uit dierproeven blijkt echter dat trazodon de meeste van de acute effecten van clonidine kan remmen. Bij andere soorten bloeddrukverlagende geneesmiddelen moet de mogelijkheid van potentiëring overwogen worden, hoewel klinische interacties niet gemeld zijn.

Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdige toediening van trazodon en middelen die *Hypericum perforatum* bevatten.

Veranderingen in de protrombinetijd zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig trazodon en warfarine kregen.

Gelijktijdig gebruik met trazodon kan leiden tot verhoging van de serumspiegels van digoxine en fenytoïne. Bij deze patiënten wordt controle van de serumspiegels aangeraden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Gegevens van een beperkt aantal (< 200) blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op bijwerkingen van trazodon op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus / pasgeborene. Tot nu toe zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Dierstudies geven geen directe of indirecte schadelijke effecten in relatie met zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling bij therapeutische doses (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Wanneer trazodon wordt gebruikt tot de geboorte, moet de pasgeborene worden gecontroleerd op het voorkomen van ontweningsverschijnselen.

Borstvoeding:

Beperkte gegevens geven aan dat de uitscheiding van trazodon in de moedermelk laag is, maar dat de hoeveelheid van de actieve metaboliet onbekend is. Gezien de geringe gegevens, moet een beslissing om de borstvoeding te continueren / discontinueren of om de therapie met Trazodon HCl Sandoz te continueren / discontinueren worden overwogen, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Trazodon HCl Sandoz therapie voor de vrouw.

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

Trazodon HCl Sandoz heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het risico tijdens het besturen van een auto of het gebruik van een machine totdat ze zeker zijn dat ze niet worden beïnvloed door slaperigheid, verdoving, duizeligheid, verwarde staat of wazig zicht.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn gevallen gemeld van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag tijdens de behandeling met trazodon of vlak na het staken van de behandeling (zie rubriek 4.4). De volgende symptomen, waarvan sommige vaak gerapporteerd worden bij onbehandelde depressie zijn ook gemeld bij patiënten die trazodon gebruiken.

Systeem/ orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Afwijkingen in het bloedbeeld (agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie, anemie)
Immuunsyseemaandoeningen	Allergische reacties
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyponatriëmie ¹ , gewichtsverlies, anorexie, versterkte eetlust
Psychische stoornissen	Suïcidale ideevorming of suïcidaal gedrag ² , verwardheid, slapeloosheid, desoriëntatie, manie, angst, nervositeit,

	agitatie (zelden leidend tot delirium), wanen, agressieve reacties, hallucinaties, nachtmerries, libidoverlies, onttrekkingsverschijnselen
Zenuwstelselaandoeningen	Serotoninesyndroom, convulsies, maligne neurolepticasyndroom, duizeligheid, vertigo, hoofdpijn, slaperigheid ³ , rusteloosheid, verminderd bewustzijn, tremoren, wazig zien, geheugenstoornissen, myoclonieën, expressieve afasie, paresthesieën, dvstonie, veranderde smaakbeleving.
Hartaandoeningen	Hartritestoornissen ⁴ (zoals torsades de pointes, palpitations, premature ventriculaire contracties, ventriculaire doubletten, ventriculaire tachycardie), bradycardie, tachycardie, ECG-afwijkingen (QT-verlenging) ²
Bloedvataandoeningen	Orthostatische hypotensie, hypertensie, syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Verstopte neus, dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, droge mond, obstipatie, diarree, dyspepsie, maagpijn, gastro-enteritis, speekselvloed, paralytische ileus
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctiestoornissen (waaronder geelzucht en beschadiging van levercellen) ⁵ , intrahepatische cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, jeuk, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in rug en ledematen, spier- en gewrichtspijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornissen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Priapisme ⁶
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwakke, oedeem, griepachtige symptomen, vermoeidheid, pijn op de borst, koorts
Onderzoeken	Verhoogde leverenzymen

¹ Bij symptomatische patiënten moet de vocht- en elektrolytenbalans worden gecontroleerd.

² Zie ook rubriek 4.4

³ Trazodon is een sedatief antidepressivum; in de eerste dagen van de behandeling kan enige slaperigheid optreden, die echter meestal bij voortzetting van de behandeling weer verdwijnt.

⁴ In dieronderzoek werd aangetoond dat trazodon minder cardiotoxisch is dan de tricyclische antidepressiva. Uit klinisch onderzoek blijkt dat het bij de mens waarschijnlijk minder vaak hartritestoornissen veroorzaakt. Uit klinisch onderzoek bij patiënten met pre-existente hartaandoeningen blijkt echter dat trazodon bij een aantal patiënten in die populatie ritmestoornissen kan veroorzaken.

⁵ In zeldzame gevallen werden, soms ernstige, leverfunctiestoornissen gerapporteerd als bijwerking. In die gevallen moet de behandeling met trazodon direct worden gestaakt.

⁶ Zie ook rubriek 4.4

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

Gewijzigde veldcode

4.9 Overdosering

Verschuinselen van toxiciteit

De meest frequent gemelde reacties op overdosering waren slaperigheid, duizeligheid, misselijkheid en braken. In ernstiger gevallen werden coma, tachycardie, hypotensie, hyponatriëmie, convulsies en respiratoir falen gerapporteerd. De cardiale symptomen zijn onder andere bradycardie, QT-verlenging en torsade de pointes. De symptomen kunnen optreden binnen 24 uur of langer na overdosering.

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

Behandeling:

Er is geen specifiek antidotum tegen trazodon bekend. Bij volwassenen die meer dan 1 g hebben ingenomen of bij kinderen die meer dan 150 mg trazodon hebben ingenomen moet, indien men zich binnen 1 uur na inname meldt, actieve kool worden overwogen. Bij volwassenen die een mogelijk levensbedreigende dosis hebben ingenomen kan als alternatief een maaglediging binnen 1 uur na inname worden overwogen.

Patiënten moeten minimaal 6 uur na inname worden geobserveerd (of 12 uur in het geval het een vertraagde afgifte preparaat betreft). Bloeddruk, pols en GCS moeten worden gecontroleerd. Indien de GCS is verlaagd, moet ook de zuurstof gecontroleerd worden. Bij symptomatische patiënten is hartmonitoring van toepassing.

Behandeling is niet vereist bij enkelvoudige korte stuip trekkingen. Frequente of aanhoudende stuip trekkingen moeten worden bedwongen met intraveneuze diazepam (0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht) of lorazepam (volwassenen 4 mg; kinderen 0,05 mg/kg). In het geval dat controle niet wordt bereikt, kan infusie met fenytoïne nuttig zijn. Indien nodig zuurstof toedienen en zuur-base balans en andere metabole verstoringen herstellen.

Behandeling moet symptomatisch zijn en ondersteunend in geval van hypotensie en overmatige sedatie. Gebruik van inotrope stoffen, zoals dopamine of dobutamine, moet worden overwogen indien ernstige hypotensie voortduurt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Pharmacotherapeutische categorie: overige antidepressiva
ATC-code: N06AX05

Trazodon hydrochloride is een triazolopyridine derivaat, zonder chemische of structurele relatie tot bekende tricyclische, tetracyclische en overige antidepressiva.

Trazodon is een antidepressivum met angstverminderende eigenschappen. Trazodon heeft een verwaarloosbaar effect op het noradrenaline heropname mechanisme. De precieze werking van trazodon is niet opgehelderd. Serotonine-gemedieerde neurotransmissie wordt veranderd door

receptor antagonisme, heropname remming en postsynaptische receptor modificatie. Ander neurotransmitters kunnen hier ook bij betrokken zijn, inclusief noradrenaline. De actieve metaboliet mCPP is een niet specifieke serotonine-receptor agonist.

Het antagonisme van trazodon op muscarine- en histaminereceptoren is gering.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt trazodon hydrochloride snel uit het maagdakanaal 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 zijn, terwijl de snelheid van absorptie is vertraagd (Cmax is lager en tmax is later). Toediening na de maaltijd minimaliseert de kans op bijwerkingen. Steady state plasmaspiegels worden bereikt na ongeveer 4 dagen van toediening.

Distributie

Trazodon blijkt 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 distributie volume (V_d) na een enkele orale 100 mg dosis van 0.84 ± 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 N-oxide metaboliet, de diol-derivaat, de hydroxy-derivaat en geconjugeerde verbindingen welke allen inactief zijn. In vitro humaan leveronderzoek heeft aangetoond dat cytochrome P450 3A4 verantwoordelijk is voor metabolisering naar m-chlorofenylpiperazine en cytochrome P450 2D6 ook betrokken is bij het metabolisme.

Eliminatie

Trazodon wordt voor 70% door de nieren uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten en slechts ongeveer 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 primair 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 rubriek 4.2 en 4.4). Dialyse versnelt niet significant de excretie van trazodon uit het lichaam.

5.3 Gegevens uit het pre-klinisch veiligheidsonderzoek

In vitro studies geven sterke aanwijzingen dat trazodon de QT-interval kan verlengen door remming van het hERG kanaal bij klinisch relevante concentraties. Embryotoxiciteit (toegenomen aantal absorpties) en postnatale ontwikkelingseffecten (verlaagd puppy gewicht) zijn alleen waargenomen bij ratten, bij een dosis die veel hoger was dan welke voor mensen wordt gebruikt. Dit wijst op slechts een kleine relevantie voor menselijk gebruik. Bij konijnen zijn congenitale malformaties waargenomen, maar alleen na toediening van een dodelijke doses voor de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

maïs zetmeel,
lactose monohydraat,
polyvidon K 30(E 1201),
calciumwaterstoffosfaat 2-water (E 341),
microcristallijne cellulose (E 460i),
natriumzetmeelglycolaat (E 468),
magnesiumstearaat (E 470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Trazodon HCl Sandoz 50 mg

24 maanden, indien bewaard beneden de 25°C en in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Trazodon HCl Sandoz 100 mg

48 maanden indien bewaard beneden de 25°C en in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na openen tablettencontainers: 4 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Sluit de tablettencontainer direct na gebruik.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

De tabletten worden verpakt in polypropyleen tablettencontainers afgesloten met een polyethyleen opvulsel. Tablettencontainers van 500, 1000 (50 mg) en 100, 120, 250, 500 (100 mg) tabletten zijn verkrijgbaar.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

Trazodon HCl Sandoz 50 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 109724
Trazodon HCl Sandoz 100 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 109725

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2011
Datum van laatste verlenging: 19 juli 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek en 4.4 en 4.5: 8 november 2024.