

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazodon HCl Xiromed 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat trazodon als 100 mg trazodonhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 169 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Trazodon HCl Xiromed 100 mg, filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, filmomhulde, biconvexe, ronde tabletten met een diameter van 12,5-12,7 mm en een dikte van 4,4-5 mm met een breukstreep aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van depressieve episodes bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

De aanvangsdosering bedraagt 150 mg per dag toegediend in verdeelde doses na de maaltijden, of als een éénmalige dosis voor het slapen gaan.

De dosis kan geleidelijk worden verhoogd, bijvoorbeeld om de 3 tot 4 dagen met 50 mg per dag, tot een maximum van 300 mg per dag als eenmalige dosis of in verdeelde doses tot een optimaal therapeutisch effect wordt bereikt. Het grootste deel van de verdeelde doses moet voor het slapengaan worden ingenomen. Deze dosis mag geleidelijk opgevoerd worden tot 600 mg per dag bij gehospitaliseerde patiënten, toegediend als verdeelde doses.

De klinische respons zal bij behandeling met een doorgaans adequate dosering in de loop van 2-4 weken inzetten. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale aanbevolen dosering. Wanneer dan na nog eens 2-4 weken geen respons optreedt, moet de behandeling worden gestopt.

Bij voldoende reactie moet dezelfde dosering tenminste vier weken worden gehandhaafd. Daarna kan de dosering over het algemeen geleidelijk worden verminderd, bijv. tot de helft, afhankelijk van de therapeutische respons. Patiënten moeten op de laagste effectieve dosis worden gehandhaafd en

periodiek opnieuw worden beoordeeld om vast te stellen of de onderhoudsbehandeling moet worden voortgezet.

De behandeling moet bij voorkeur worden voortgezet totdat de patiënt 4-6 maanden volledig symptomenvrij is. Om ontweningsverschijnselen te voorkomen, dient abrupt staken van de behandeling te worden vermeden. Aan het einde van de behandeling moet de dosering stapsgewijs worden afgebouwd.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen:

Voor oude of zwakke patiënten wordt de aanbevolen aanvangsdosering verlaagd tot 100 mg per dag, toegediend over een aantal doses of als een enkele dosis voor de nacht (zie rubriek 4.4). De dosering kan onder medisch toezicht en op geleide van verdraagbaarheid en werkzaamheid stapsgewijs worden verhoogd, zoals beschreven onder “Volwassenen”. In het algemeen moeten enkelvoudige doseringen boven de 100 mg bij deze patiënten vermeden worden. Het is niet waarschijnlijk dat een dosering van 300 mg per dag wordt overschreden.

Pediatrische patiënten:

Trazodon wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, wegens een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie:

Trazodon wordt in hoge mate door de lever gemetaboliseerd (zie rubriek 5.2), en is ook in verband gebracht met levertoxiciteit (zie de rubrieken 4.4 en 4.8). Daarom moet het middel met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met leverinsufficiëntie, vooral in het geval van ernstige leverinsufficiëntie. Periodieke controle van de leverfunctie kan overwogen worden.

Nierinsufficiëntie:

Aanpassing van de dosering is meestal niet nodig, maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie ook de rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Een vermindering van bijwerkingen kan worden bereikt door trazodonhydrochloride na de maaltijd in te nemen (verhoging van de resorptie en verlaging van de piekplasmaconcentratie).

4.3 Contra-indicaties

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

Intoxicatie door alcohol of slaapmiddelen.

Acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suicide/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 volwassenen met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico 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 van de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Om het mogelijke risico op suïcidepogingen, vooral aan het begin van de behandeling, te minimaliseren mag bij ieder contact slechts een beperkte hoeveelheid trazodon worden voorgeschreven.

Voorzichtige dosering en regelmatige controle worden aanbevolen bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- Epilepsie, met name een plotselinge verhoging of verlaging van de dosering moet vermeden worden.
- Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, vooral bij ernstige gevallen.
- Patiënten met hartaandoeningen, zoals hartfalen, angina pectoris, geleidingsstoornissen of AV-blokkades van verschillende gradaties, aritmieën, recent myocardiinfarct, aangeboren lang QT-syndroom of bradycardie. Trazodon moet bij deze patiënten met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt.
- Patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie. Deze verstoringen van de elektrolytenbalans verhogen het risico op maligne aritmieën en moeten worden gecorrigeerd voordat de behandeling met trazodon wordt gestart.
- Hyperthyreoïdie.
- Mictiestoornissen zoals prostaathypertrofie, hoewel er geen problemen te verwachten zijn omdat het anticholinergische effect van trazodon slechts gering is.
- Acuut nauwekamerhoekglaucoom, verhoogde intraoculaire druk, hoewel grote veranderingen niet te verwachten zijn wegens het geringe anticholinergische effect van trazodon.

Als bij een patiënt geelzucht optreedt, moet de behandeling met trazodon gestaakt worden.

Ernstige leveraandoeningen met mogelijk fatale afloop zijn gemeld bij gebruik van trazodon (zie rubriek “bijwerkingen”). Patiënten moeten de instructie krijgen om symptomen zoals asthenie, anorexie, misselijkheid, braken, buikpijn of icterus onmiddellijk aan een arts te melden. Onderzoeken, waaronder klinisch onderzoek en biologische beoordeling van de leverfunctie, moeten onmiddellijk worden uitgevoerd en stopzetting van de behandeling met trazodon moet worden overwogen.

Trazodon is een kalmerend antidepressivum en veroorzaakt sufheid, vooral in het begin van de behandeling (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Toediening van antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische aandoeningen kan leiden tot een mogelijke verergering van de psychotische symptomen. Paranoïde gedachten kunnen versterkt worden. 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, tryptofaan en MAO-remmers) triptanen 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). De behandeling met trazodon moet onmiddellijk worden stopgezet en een ondersteunende symptomatische behandeling moet worden gestart.

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

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 ontweningsverschijnselen, zoals agitatie, slaapstoornissen, misselijkheid, hoofdpijn en malaise, te verkleinen.

Er zijn gevallen van verlenging van het QT-interval gemeld met trazodon (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij een combinatie van trazodon en andere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse IA en III anti-aritmica, antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antimicrobiële middelen (bijv. sparfloxacine, moxifloxacine, erytromycine I.V., pentamidine, antimalariabehandeling, met name halofantrine), bepaalde antihistaminica (astemizol, mizolastine). Trazodon moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met hartaandoeningen, inclusief aandoeningen die gepaard gaan met verlenging van het QT-interval.

Sterke CYP3A4-remmers kunnen de serumspiegels van trazodon verhogen (zie rubriek 4.5).

Trazodon is in verband gebracht met priapisme (zie rubriek 4.8). Dit kan behandeld worden met injectie van een alfa-adrenerg medicijn 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.

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

Pediatrische patiënten

Trazodon mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar aangezien de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze patiëntengroep. 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 werden dan met placebo. Daarnaast ontbreken langetermijngegevens over de veiligheid bij kinderen en jongeren met betrekking tot groei, rijping en cognitieve- en gedragsontwikkeling.

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: Bij *in vitro* onderzoek naar geneesmiddelenmetabolisme zijn aanwijzingen gevonden voor mogelijke interacties van trazodon met sterke CYP3A4-remmers zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodon. Het is waarschijnlijk dat combinatie met sterke CYP3A4-remmers tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaconcentraties van trazodon kan leiden met een kans op bijwerkingen. Blootstelling aan ritonavir aan het begin van de trazodonbehandeling of bij de voorzetting ervan, verhoogt de kans op excessieve sedatie, cardiovasculaire- en gastro-intestinale effecten bij patiënten. In *in vivo* onderzoek bij gezonde vrijwilligers werd bevestigd dat een dosis van 200 mg ritonavir tweemaal daags de plasmaspiegels van trazodon meer dan tweemaal verhoogt, wat kan leiden tot misselijkheid, syncope en hypotensie. Bij gebruik van trazodon in combinatie met een sterke CYP3A4-remmer moet een lagere dosis trazodon overwogen worden. Het verdient echter aanbeveling om gelijktijdige toediening van trazodon en sterke CYP3A4-remmers zo veel mogelijk te vermijden.

Carbamazepine: Gelijktijdige toediening leidt tot verlaging van de plasmaconcentratie van trazodon. Gelijktijdig gebruik van 400 mg carbamazepine per dag veroorzaakte een afname van de plasmaconcentraties van trazodon en de werkzame metaboliet m-chloorfenylpiperazine met respectievelijk 76% en 60%. Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden om na te gaan of de dosering van trazodon verhoogd moet worden bij gelijktijdige toediening met carbamazepine.

Tricyclische antidepressiva: Gelijktijdige toediening moet vermeden worden wegens het risico op interacties. Het serotoninesyndroom en cardiovasculaire bijwerkingen kunnen optreden.

Fluoxetine: Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van verhoogde plasmaspiegels van trazodon en bijwerkingen bij een combinatie van trazodon met fluoxetine, een CYP 1A2/2D6-remmer. Het mechanisme van deze farmacokinetische interactie is niet geheel duidelijk. Een farmacodynamische interactie (serotoninesyndroom) kon niet worden uitgesloten.

Monoamineoxidase (MAO) remmers: Er zijn enkele mogelijke interacties met MAO-remmers gemeld. Toediening van een combinatie van trazodon en MAO-remmers of toediening van trazodon binnen twee weken na het staken van een behandeling met MAO-remmers wordt 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.

Anesthetica/spierrelaxantia: Trazodonhydrochloride kan het effect van spierrelaxantia en vluchtige anesthetica versterken; voorzichtigheid is geboden bij combinatie met deze middelen.

Alcohol: Trazodon versterkt het sederende effect van alcohol. Tijdens behandeling met trazodon wordt het gebruik van alcohol afgeraden.

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 Torsade de Pointes verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van deze middelen en trazodon.

Antihypertensiva: 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.

Sint-janskruid: Bijwerkingen kunnen vaker optreden bij gelijktijdige toediening van trazodon en middelen die *Hypericum perforatum* (Sint-janskruid) bevatten.

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

Digoxine en fenytoïne: 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 over een beperkt aantal (< 200) blootstellingen tijdens de zwangerschap wijzen niet op ongewenste effecten van trazodon op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus of de pasgeborene. Er zijn tot nu toe geen andere, relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. De veiligheid van trazodon voor menselijke zwangerschappen is niet vastgesteld. In dierstudies worden geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op het verloop van de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling bij therapeutische doses.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen. Als trazodon tot aan de bevalling wordt gebruikt, moet de pasgeborene gecontroleerd worden op ontweningsverschijnselen.

Borstvoeding

Uit beperkte gegevens blijkt dat de uitscheiding van trazodon in de menselijke moedermelk gering is, maar de concentraties van de werkzame metaboliet zijn niet bekend. Wegens het gebrek aan gegevens moeten bij de beslissing om al dan niet door te gaan met de borstvoeding of met trazodon, de voordelen van borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen de voordelen van trazodon voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar bij mensen. Bij ratten verminderde trazodon de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). De menselijke relevantie is onbekend.

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

Trazodon heeft een lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor de risico's bij het autorijden of het bedienen van machines, totdat zij er zeker van zijn dat zij geen last hebben van slaperigheid, sedatie, verwardheid, duizeligheid of wazig zien.

4.8 Bijwerkingen

De volgende symptomen zijn 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 (inclusief agranulocytose, trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie, anemie)
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties, angio-oedeem
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyponatriëmie ¹ , gewichtsverlies, anorexie, versterkte eetlust, gewichtstoename
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, ontwenningverschijnselen
Zenuwstelselaandoeningen	Serotoninesyndroom, convulsies, maligne neurolepticasyndroom, duizeligheid, vertigo, hoofdpijn, sufheid ³ , slaperigheid, sedatie, ataxie, rusteloosheid, verminderd bewustzijn, tremor, wazig zien, geheugenstoornissen, myoclonieën, expressieve afasie, paresthesieën, dystonie, veranderde smaakbeleving
Hartaandoeningen	Hartritmestoornissen (zoals Torsade de Pointes, palpitaties, premature ventriculaire contracties, ventriculaire doubletten, ventriculaire tachycardie), bradycardie, tachycardie, ECG-afwijkingen (QT-verlenging) ⁴
Bloedvataandoeningen	Orthostatische hypotensie, hypertensie, syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Verstopte neus, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, droge mond, obstipatie, diarree, dyspepsie, maagpijn, gastro-enteritis, verhoogde speekselvloed, paralytische ileus, hiatus hernia, intestinale perforatie
Lever- en galaandoeningen	Leverfunctiestoornissen (waaronder geelzucht en beschadiging van levercellen) ⁵ , intrahepatische cholestase, ernstige leveraandoeningen zoals hepatitis / fulminante hepatitis, leverfalen met mogelijk fatale afloop.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag, jeuk, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Pijn in rug en ledematen, spier- en gewrichtspijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornissen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zwakke, oedeem, griepachtige symptomen, vermoeidheid, pijn op de borst, koorts, opvliegers

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

² Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met trazodonhydrochloride of kort na stopzetting van de behandeling (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 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.

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.

4.9 Overdosering

Symptomen

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.

Er is geen specifiek antidotum voor trazodon. Actieve kool kan overwogen worden bij volwassenen die meer dan 1 gram, of kinderen die meer dan 150 mg, trazodon hebben ingenomen binnen een paar uur nadat de overdosering zich voordeed.

Observeer de patiënt gedurende ten minste 6 uur na het innemen van de overdosis (of 12 uur bij inname van een tablet met verlengde afgifte). Controleer bloeddruk, pols en de Glasgow-comaschaal (GCS). Controleer de zuurstofsaturatie als de GCS verlaagd is. Bij symptomatische patiënten moet ook de hartfunctie gecontroleerd worden.

Bij enkelvoudige, kortdurende convulsies is behandeling doorgaans niet nodig. Behandel frequente of langdurige convulsies met intraveneus diazepam of lorazepam. Als deze maatregelen niet voldoende zijn om de toevallen te controleren, kan een intraveneus infuus met fenytoïne zinvol zijn. Dien zuurstof toe en herstel zo nodig het zuur-basenevenwicht en metabole stoornissen.

In het geval van hypotensie en excessieve sedatie dient de behandeling symptomatisch en ondersteunend te zijn. Indien ernstige hypotensie lang aanhoudt, kan het gebruik van inotrope middelen zoals dopamine of dobutamine overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: zenuwstelsel; psychoanaleptica; antidepressiva; andere antidepressiva, ATC-code: N06AX05

Trazodon is een kalmerend antidepressivum met een anxiolytisch effect. Trazodon is een triazolopyridinederivaat dat chemisch niet verwant is aan bekende tricyclische, tetracyclische en andere antidepressiva. Het heeft een verwaarloosbaar effect op de heropname-mechanismen van noradrenaline. Bij lage doses heeft het een serotonine-antagonistische werking, terwijl bij hoge doses de heropname van serotonine wordt geremd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt trazodon snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en uitgebreid gemetaboliseerd.

Maximale bloedspiegels worden bereikt na ongeveer 1,5 uur (nuchter) en 2,5 uur (na de maaltijd). Na orale inname van 200 mg trazodon bedraagt de piekplasma-concentratie 2,5 µg/ml. De biologische beschikbaarheid is ongeveer 65% en wordt niet beïnvloed door inname na de maaltijd, wel is de bereikte piekconcentratie lager dan na inname op de nuchtere maag.

Distributie

Trazodon wordt verdeeld over het gehele lichaam met hogere concentraties in lever, beenmerg en hersenen, met name in hippocampus, thalamus en hypofyse. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt 85-95%.

Biotransformatie

Trazodon wordt uitgebreid gemetaboliseerd door oxidatieve splitsing van het molecuul. Hierbij wordt onder andere de farmacologisch werkzame metaboliet m-chloorfenylpiperazine gevormd. De plasmaconcentratie van het onveranderde trazodon is op het moment van de piekconcentratie significant hoger dan die van de metabolieten. Na metabolisering wordt ongeveer 70 % met de urine en ongeveer 30 % met de faeces uitgescheiden. De uitscheiding is 72 uur na inname volledig.

Eliminatie

De eliminatie verloopt bifasisch. De halfwaardetijden bedragen respectievelijk ongeveer één uur (eerste fase) en ongeveer acht uur (tweede fase). Steady-state-concentraties in plasma worden na vier dagen bereikt.

Ouderen

Er was een geschatte tweevoudige toename van halfwaardetijd in de terminale fase en significant hogere plasmaconcentraties van trazodon bij 10 proefpersonen van 65 tot 74 jaar in vergelijking met 12 proefpersonen van 23 tot 30 jaar na een dosis van 100 mg trazodon. Er werd gesuggereerd dat er een leeftijdsgerelateerde vermindering is in het levermetabolisme van trazodon.

Leverinsufficiëntie

Aangezien trazodon uitgebreid wordt gemetaboliseerd in de lever, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven aan patiënten met leverinsufficiëntie, vooral in gevallen van ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Nierinsufficiëntie

Trazodon wordt in de urine uitgescheiden. Bij het voorschrijven aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en carcinogeen potentieel.

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid van ratten waargenomen tot dagelijkse doses van 300 mg/kg. Een recent onderzoek suggereert echter een verminderde spermacentratie en -morfologie gepaard gaande met testiculaire degeneratie en hormonale veranderingen bij ratten. De spermacentratie en -beweeglijkheid namen af en de normale morfologie van het sperma veranderde dosisafhankelijk bij met trazodon toegediende dieren. Hoewel de relevantie van deze bevindingen voor de mens nog onbekend is, kunnen deze veranderingen mogelijk een lager bevruchtingspotentieel veroorzaken, aangezien de laagste toxische dosis bij ratten 5 mg/kg was, wat bijna de maximale aanbevolen dagelijkse dosis voor de mens is.

In embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden verhoogde embryoletaliteit en foetale groeivertraging (vertraagde ossificatie) waargenomen bij ratten en konijnen bij maternaal toxische doses van 150 mg/kg/dag of hoger. In een peri-/postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten werd het geboortegewicht van de nakomelingen verlaagd met een dosis van 300 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat

Microkristallijne cellulose

Maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Povidon (K-30)

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (E 464)

Titaandioxide (E 171)

Macrogol (type 400)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Trazodon HCl Xiromed 100 mg, filmomhulde tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC en aluminiumfolie en de blisterverpakkingen zijn verpakt in kartonnen doosjes met 20, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 125027

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST