

## Samenvatting van Productkenmerken (SmPC)

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 50 mg, tabletten

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 100 mg, tabletten

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 150 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 50 mg tabletten bevatten elk 50 mg trazodone hydrochloride.

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 100 mg tabletten bevatten elk 100 mg trazodone hydrochloride.

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 150 mg tabletten bevatten elk 150 mg trazodone hydrochloride.

De tabletten bevatten lactose. Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 50 mg bevat 84.6 mg lactose monohydrate. Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 100 mg bevat 169.2 mg lactose monohydrate en Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 150 mg bevat 253.8 mg lactose monohydrate.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie hoofdstuk 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

#### Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 50 mg tabletten:

witte, ronde, biconvexe tabletten, met breukstreep en inscriptie T. De tablet kan evenredig in tweeën worden gedeeld wanneer gebroken op de breukstreep.

#### Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 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.

#### Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 150 mg tabletten:

langwerpige witte tabletten met een breuklijn op één zijde.

De breuklijn is alleen voor doorbreken ter vergemakkelijking van het doorslikken en niet om in evenredige doseringen te verdelen. Indien de patiënt vanwege de grootte van de tablet moeite heeft met het doorslikken, dan mag de tablet zonodig op de deelstreep gehalveerd worden, zodat tweemaal direct na elkaar een halve tablet ingenomen kan worden.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Trazodone HCl GenRx 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.

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 symptomvrij 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 4.4). 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:*

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> wordt niet aanbevolen voor kinderen onder de 18 jaar vanwege een tekort aan gegevens over veiligheid en/of werkzaamheid.

Vermindering van bijwerkingen (toename resorptie en afname in piek plasma concentratie) kan worden bereikt door trazodone hydrochloride na de maaltijd in te nemen.

#### *Leverfunctiestoornis:*

Trazodone ondergaat uitgebreid levermetabolisme, zie rubriek 5.2, en wordt ook geassocieerd met levertoxiciteit, zie rubriek 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. Vooral in het begin van de behandeling 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 rubriek 4.4 en 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel trazodone hydrochloride of voor een van de hulpstoffen.

Acuut myocardinfarct.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*Waarschuwingen:*

**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 volwassen 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 dosis aanpassingen. 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 Trazodone 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, recent myocardinfarct
- Hyperthyreoïdie
- Mictiestoornis, zoals prostaathypertrofie, hoewel problemen niet zijn te verwachten omdat de anticholinerge werking van trazodon slechts gering is.
- Acut nauwe kamerhoek-glaucoom, verhoogde intra-oculaire druk hoewel ernstige problemen niet zijn te verwachten vanwege de slechts geringe anticholinerge werking van trazodone

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

Krachtige CYP3A4-remmers kunnen leiden tot verhoging van trazodone serumspiegels; zie hoofdstuk 4.5 voor aanvullende informatie.

### Psychotische symptomen

Een mogelijke verergering van psychotische symptomen kan optreden wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen worden versterkt.

Bij gebruik van Trazodone kan een depressieve fase van een manisch-depressieve psychose overgaan in een manische fase. In dat geval dient de dosering van Trazodone HCl GenRx te worden gestopt.

### Ouderen

Oudere patiënten zijn vaak gevoeliger voor antidepressiva, in het bijzonder kunnen zervaker 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.

### Sint Janskruid

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van trazodon en fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

### Serotonine syndroom

Het serotonine syndroom kan optreden wanneer trazodone wordt gebruikt in combinatie met SSRI's, SNRI's en MAO-remmers

Dit product bevat lactose monohydraat (zie rubriek 6.1 Lijst van hulpstoffen). Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactoseintolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, of glucose–galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

*Voorzorgen:*

Om het risico op suïcide te verminderen, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkte hoeveelheid aan de patiënt worden meegegeven.

Indien zich keelpijn, koorts en symptomen van influenza tijdens de behandeling voordoen verdient het sterk aanbeveling het bloedbeeld te controleren in verband met mogelijke agranulocytose.

Hypotensie, inclusief orthostatische hypotensie en syncope, is gemeld bij patiënten die worden behandeld met trazodone. Gelijktijdig gebruik van anti-hypertensieve geneesmiddelen met trazodone kan een verlaging van de dosering van het anti-hypertensieve geneesmiddel vereisen.

Na een behandeling met trazodone, vooral bij een langdurige periode, is een geleidelijke doseringsvermindering aanbevolen, om ontwenningssverschijnselen zoals misselijkheid, hoofdpijn en malaise te minimaliseren.

Er is geen bewijs dat trazodone hydrochloride verslavende eigenschappen bezit.

In het onwaarschijnlijke geval dat priapisme optreedt moet de toediening van trazodone onmiddellijk worden stopgezet. Behandeling door een specialist is noodzakelijk, zie ook hoofdstuk 4.8.

Priapisme kan worden behandeld met een intracavernose injectie met een alfa adrenerge stof zoals adrenaline of metaraminol; er bestaan echter meldingen van door trazodone veroorzaakt priapisme die chirurgisch ingrijpen benodigde of hebben geresulteerd in een permanente seksuele stoornis.

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

*Interacties welke moeten worden vermeden:*

*CYP3A4 remmers:* medicijn metabolisme studies *in vitro* zijn indicatief voor een mogelijke medicijninteractie, wanneer trazodone wordt toegediend met krachtige CYP3A4 remmers zoals erythromycin, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodone. Het is waarschijnlijk dat gebruik van krachtige CYP3A4 remmers kan leiden tot substantiële verhogingen van trazodone plasmaconcentraties. In-vivo studies in gezonde vrijwilligers hebben bewezen dat een ritonavir dosis van 200 mg twee maal daags de plasmaconcentratie van trazodone meer dan twee keer verhoogde met als gevolg misselijkheid, flauwte en verlaagde bloeddruk. Als trazodone wordt gebruikt met een krachtige CYP3A4 remmer moet het gebruik van een lagere dosis trazodone worden overwogen. Het gelijktijdig toedienen van trazodone en een krachtige CYP3A4 remmer moet ten allen tijde worden voorkomen.

*MAO-remmers:* het wordt afgeraden om trazodone toe te dienen gecombineerd met irreversibele MAO-remmers of binnen 14 dagen nadat een dergelijke behandeling is beëindigd. Evenzo wordt toediening van MAO-remmers binnen 7 dagen na beëindiging van de behandeling met trazodone afgeraden.

*Tricyclische antidepressiva:* gelijktijdig gebruik moet worden voorkomen vanwege het gevaar van interactie.

(Pas op serotonine syndroom en cardiovasculaire bijwerkingen)

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

*Interacties:*

*Algemeen:*

De sedatieve werking van antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en antihistaminica wordt versterkt. Verlaging van de dosering wordt in deze gevallen aangeraden.

Orale anticonceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten induceren door hun effect op de lever, een versnelling van het metabolisme van de antidepressiva. Anderzijds remmen o.a. cimetidine en een aantal andere antipsychotica dit metabolisme.

*Carbamazepine:* gelijktijdig gebruik resulteert in verlaagde plasma spiegels van trazodone. Gelijktijdig gebruik met carbamazepine 400 mg per dag leidt tot een verlaging van de plasmaconcentratie van trazodone en zijn actieve metaboliet m-chlorophanylpiiperazine met 76% en 60% respectievelijk. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden om te bepalen of een verhoogde dosis trazodone benodigd is.

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

*Bloeddrukverlagende middelen:* Trazodone is slechts een zeer zwakke remmer van noradrenaline heropname en wijzigt de bloeddruk respons ten aanzien van tyramine niet, daarom is verstoring van de bloeddrukverlagende werking van de guanethidine-achtige verbindingen onwaarschijnlijk. Dierstudies indiceren dat het de meest acute acties van clonidine kan remmen. Voor andere bloeddrukverlagende middelen moet rekening worden gehouden met de mogelijk versterkende werking, en verlaging van de dosering van deze bloeddrukverlagende middelen moet worden overwogen.

*Digoxine:* Gelijktijdig gebruik met trazodone kan resulteren in verhoogde serumspiegels van digoxine; controle van serumspiegels moet worden overwogen bij dergelijke patiënten.

*Fenyltoïne:* Gelijktijdig gebruik met trazodone kan resulteren in verhoogde serumspiegels van fenyltoïne; controle van serumspiegels moet worden overwogen bij deze patiënten.

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

*Interactie met voedsel:* Zie rubriek 5.2

*Alcohol:* Trazodone intensificeert het sedatieve effect van alcohol. Alcohol dient te worden vermeden gedurende de behandeling met trazodone.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

*Zwangerschap:*

Gegevens van een beperkt aantal (< 200) blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op bijwerkingen van trazodone 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 trazodone wordt gebruikt tot de geboorte, moet de pasgeborene worden gecontroleerd op het voorkomen van ontweningsverschijnselen.

*Borstvoeding:*

Beperkte gegevens geven aan dat de uitscheiding van trazodone 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 Trazodone HCl GenRx te continueren / discontinueren worden overwogen, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de Trazodone HCl GenRx therapie voor de vrouw.

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

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> heeft geringe of middelmatige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. 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**

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

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

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

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen:*

Zelden: bloeddyscrasieën, inclusief agranulocytose, eosinofilie, leucopenie, trombocytopenie en anemie.

*Immuunsysteemaandoeningen:*

Vaak: Huiduitslag en pruritus, allergische reacties en influenza-achtige symptomen, oedeem.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*

Vaak: gewichtstoename, anorexie en verhoogde eetlust.

Soms: gewichtsafname

Onbekend: verstoorde ADH secretie

*Psychische stoornissen*

Zeer vaak: nervositeit

Vaak: verwardheid, agitatie (soms overgaand in delier), mania, agressieve uitbarstingen, expressieve afasie, hallucinaties en desoriëntatie.

Onbekend: verergering wanen, geremdheid, angst, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag<sup>1)</sup>.

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Zeer vaak: duizeligheid, slaperigheid<sup>2)</sup>, moeheid.

Vaak: hoofdpijn, slapeloosheid, tremor en tinnitus.

Soms: serotonine syndroom en convulsies<sup>3)</sup>

Zelden: myoclonus.

Zeer zelden: neuroleptisch maligne syndroom.

*Oogaandoeningen:*

Vaak: Accommodatiestoornissen en zichtstoornissen; soms glaucoom, oculaire pruritus.

*Hartaandoeningen:*

Vaak: hartkloppingen<sup>4)</sup>, orthostatische hypotensie, bradycardie, tachycardie, syncope en hypertensie.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: Nasale/ sinale congestie

Soms: Dyspnoea

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Zeer vaak: droge mond

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

Onbekend: Darmperforatie, paralytisch ileus, maagdarmspasmen en hiatus hernia.

*Lever- en galaandoeningen:*

Zelden: hepatotoxiciteit, inclusief geelzucht, hepatocellulaire schade, verhoogde lever enzymen, soms ernstig<sup>5)</sup>.

Onbekend: intrahepatische cholestase

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Vaak: Asthenie, pijn in de ledematen, pijn in de borst, pijn in de rug en gewrichts- en spierpijn.

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Onbekend: Mictiestoornissen.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

Soms: Verminderde potentie.

Zeer zelden: priapisme<sup>6)</sup>.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Vaak: Transpiratie, opvliegers

<sup>1)</sup>Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met trazodone of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

<sup>2)</sup>slaperigheid, soms ervaren tijdens het begin van de behandeling, verdwijnt meestal gedurende de behandeling.

<sup>3)</sup>vooral in verband met gelijktijdige inname van andere psychotrope geneesmiddelen.

<sup>4)</sup>Klinische studies met patiënten met potentiële hartaandoeningen geven aan dat trazodone arrhythmogeen kan zijn bij sommige patiënten in deze groep. Geïdentificeerde arrhythmias bevatten geïsoleerde premature ventriculaire contracties; ventriculaire coupletten; korte (3 – 4 hartslagen) episodes van ventriculaire tachycardie.

<sup>5)</sup>In dergelijke gevallen dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

<sup>6)</sup>zie rubriek 4.4.

*Algemene opmerkingen:*

Trazodone heeft geen effect op slagaderlijke bloed pCO<sub>2</sub> of pO<sub>2</sub> spiegels bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie door chronische bronchiale of pulmonale aandoeningen.

## **4.9 Overdosering**

*Symptomen:*

De meest voorkomende symptomen van overdosering zijn slaperigheid, duizeligheid, misselijkheid en braken. In meer ernstige gevallen van overdosering zijn coma, stuipen, hyponatriemie, hypotensie, tachycardie en respiratoire uitval gemeld. Bij overdosering kunnen de volgende symptomen van het hart voorkomen: bradycardie, QT verlenging en torsade de pointes.

Symptomen van overdosering kunnen 24 uur of later na de overdosering voorkomen.

Overdosering van trazodone in combinatie met andere antidepressiva kan het serotonine syndroom veroorzaken.

*Behandeling:*

Er is geen specifiek antidotum tegen Trazodone bekend. Bij volwassenen die meer dan 1 g hebben ingenomen of bij kinderen die meer dan 150 mg trazodone hebben ingenomen moet, indien men zich binnen 1 uur na inname meldt, actieve houtskool 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 stuiptrekkingen; frequente of aanhoudende stuiptrekkingen 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 groep: overige antidepressiva

ATC code: NO6AX05

Trazodone hydrochloride is een triazolopyridine derivaat, zonder chemische of structurele relatie tot bekende tricyclische, tetracyclische en overige antidepressiva. Trazodone is een antidepressivum met angstverminderende eigenschappen. Trazodone heeft een verwaarloosbaar effect op het noradrenaline heropname mechanisme. De precieze werking van trazodone 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 trazodone op muscarine- en histaminereceptoren is gering.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening wordt trazodone hydrochloride snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd, met een  $T_{max}$  van 0.5 tot 2 uur, en is ongeveer 65 % biologisch beschikbaar. Wanneer trazodone gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, kan er een kleine verhoging (tot 20%) in de totale hoeveelheid geabsorbeerd geneesmiddel zijn, terwijl de snelheid van absorbtie is vertraagd ( $C_{max}$  is lager en  $t_{max}$  is later). Toediening na de maaltijd minimaliseert de kans op bijwerkingen. Steady state plasmaspiegels worden bereikt na ongeveer 4 dagen van toediening.

### Distributie

Trazodone 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  $0.84 \pm 0.16$  L/kg

### Metabolisme

Na opname wordt trazodone 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

Trazodone wordt voor 70% door de nieren uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten en slechts ongeveer 0.15 % trazodone wordt onveranderd uitgescheiden. Er

wordt ongeveer 20 % via de feaces uitgescheiden. Trazodone 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**

Trazodone 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.

Doseringsaanpassingen zijn alleen nodig in ernstige gevallen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Dialyse versnelt niet significant de excretie van trazodone uit het lichaam.

### **5.3 Gegevens uit pre-klinische veiligheidsonderzoek**

In vitro studies geven sterke aanwijzingen dat trazodone 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**

GenR<sub>x</sub> - Trazodone tabletten bevatten tevens:

maïs zetmeel,

lactose monohydraat,

polyvidon K 30(E 1201),

calciumwaterstoffosfaat (E 341),  
microcristallijne cellulose (E 460i),  
natriumzetmeelglycolaat (E 468),  
magnesiumstearaat (E 470b).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

### Trazodone HCl GenRx 50 mg en 150 mg

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

### Trazodone HCl GenRx 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), 100, 120, 250, 500 (100 mg) en 50, 60, 90, 100, and 120 (150 mg) tabletten zijn verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Alle ongebruikt producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokalevoorschriften.

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

GenR<sub>x</sub> B.V,  
Dijkgraaf 30,  
6921 RL Duiven,  
Nederland  
Tel: 00 31 26 3120672  
Fax: 00 31 26 3120673  
E – mail: office@falduiven.com

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

Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 50 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 33876  
Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 100 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 33877  
Trazodone HCl GenR<sub>x</sub> 100 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 33878

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 november 2010.  
Datum van laatste verlenging: 30 november 2015.

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 3: 24 augustus 2022.