



## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazodon HEXAL 100 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 100 mg Trazodonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 169 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, längliche Tablette mit drei Bruchkerben.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden, wenn sie in der Mitte durchgebrochen wird, in eine Dreiviertel- und Vierteltablette, wenn sie an einer der äußeren Kerben durchgebrochen wird und in gleiche Viertel, wenn sie an allen 3 Kerben durchgebrochen wird.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Depressive Erkrankungen, unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hier gelten die Grundsätze, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass aber bei einem Nicht-Ansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich ausgenutzt werden sollte.

Die Einleitung der Behandlung ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Therapie durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.

Während eine sedierende Wirkung meist unmittelbar in den ersten Tagen einsetzt, ist die stimmungsaufhellende Wirkung in der Regel nach 1-3 Wochen zu erwarten. Die mittlere Dauer einer Behandlungsperiode bis zur Remission der Symptomatik beträgt im Allgemeinen mindestens 4-6 Wochen.

Bei endogenen Depressionen soll nach Rückbildung der depressiven Symptomatik die Behandlung eventuell mit einer reduzierten (ambulant) Dosis zur remissionsstabilisierenden Behandlung für 4-6 Monate weitergeführt werden.

Trazodon HEXAL ist für Erwachsene bestimmt.

Soweit nicht anders verordnet, gelten für die Dosierung folgende Empfehlungen:

##### Ambulante Behandlung

- |             |                                                                                     |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Woche    | 1 Tablette Trazodon HEXAL/Tag (entsprechend 100 mg Trazodonhydrochlorid/Tag)        |
| 2. Woche    | 2 Tabletten Trazodon HEXAL/Tag (entsprechend 200 mg Trazodonhydrochlorid/Tag)       |
| Folgewochen | 2-4 Tabletten Trazodon HEXAL/Tag (entsprechend 200-400 mg Trazodonhydrochlorid/Tag) |

##### Stationäre Behandlung

Unter stationären Bedingungen kann die Dosis in schweren Fällen auf bis zu 6 Tabletten Trazodon HEXAL/Tag (entsprechend 600 mg Trazodonhydrochlorid/Tag) gesteigert werden. Diese Dosierung sollte nicht überschritten werden.



## Ältere Patienten

Bei älteren oder geschwächten Patienten beträgt die empfohlene Anfangsdosis 100 mg pro Tag, die entweder verteilt auf mehrere Dosen oder als Einzeldosis vor dem Zubettgehen eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.4). Diese kann wie für Erwachsene beschrieben je nach Verträglichkeit und Sicherheit schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erhöht werden. In der Regel sollten Einzeldosen von mehr als 100 mg bei diesen Patienten vermieden werden. Eine Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

## Kinder und Jugendliche

Trazodon HEXAL sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind (siehe Abschnitt 4.4).

## Leberfunktionsstörung

Trazodon wird umfassend in der Leber metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2) und wurde auch mit Hepatotoxizität in Verbindung gebracht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn das Arzneimittel Patienten mit Leberfunktionsstörung, insbesondere solchen mit einer schwerer Leberfunktionsstörung, verordnet wird. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion kann in Erwägung gezogen werden.

## Nierenfunktionsstörung

In der Regel ist keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht ist aber geboten, wenn das Arzneimittel Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen verschrieben wird (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.2).

## **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten direkt nach dem Essen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden. Eine Verringerung der Nebenwirkungen (Erhöhung der Resorption und Reduzierung der maximalen Plasmakonzentration) kann erreicht werden, wenn Trazodonhydrochlorid nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

Die Einnahme der Tagesgesamtdosis kann entweder als Einzeldosis oder aufgeteilt morgens und abends eingenommen werden. Wenn eine schlafanstoßende Wirkung besonders gewünscht ist, kann ein größerer Teil der Tagesdosis oder die ganze Tagesdosis zur Nacht eingenommen werden.

Eine Dosisaufteilung ist insbesondere bei älteren und empfindlichen Patienten zu empfehlen oder falls die Dosis über 2 Tabletten pro Tag liegt.

Beim Absetzen der Behandlung: Tagesdosis langsam vermindern (wöchentlich um ½ Tablette pro Tag).

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Alkoholintoxikation und Intoxikation mit Hypnotika
- akuter Myokardinfarkt

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (suizidbezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn der Besserung der Symptomatik ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für Suizidgedanken oder -versuche erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Metaanalyse von placebokontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Die Patienten (und

# Trazodon HEXAL® 100 mg Tabletten

deren Betreuungspersonen) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Dem Patienten steht bei Gabe der oralen Darreichungsform durch die verordnete Medikamentenmenge, die für 1-2 Wochen ausreicht, eine potenziell gefährliche Dosis zur Verfügung. Dies ist besonders bei der Verordnung an suizidgefährdete depressive Patienten zu berücksichtigen.

Um das potenzielle Risiko von Suizidversuchen, besonders zu Therapiebeginn, so gering wie möglich zu halten, sollten bei jeder Verordnung nur beschränkte Mengen Trazodon verordnet werden.

Bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen wird besondere Vorsicht bei der Dosierung und eine regelmäßige Überwachung empfohlen:

- Epilepsie; insbesondere abrupte Dosissteigerungen oder -verringerungen sollten vermieden werden
- Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, insbesondere in schweren Fällen
- Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Herz-Kreislauf-Insuffizienz, Angina pectoris, Reizleitungsstörungen oder AV-Block verschiedener Grade, Herzrhythmusstörungen, kürzlich erlittener Myokardinfarkt, angeborenes Long-QT-Syndrom oder Bradykardie. Bei diesen Patienten sollte Trazodon nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.
- Patienten mit Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie. Diese Elektrolytstörungen erhöhen das Risiko für maligne Arrhythmien und sollten vor Beginn der Behandlung mit Trazodon korrigiert werden.
- Hyperthyreose
- Miktionsstörungen, wie Prostatahypertrophie, obwohl Probleme nicht zu erwarten sind, da die anticholinerge Wirkung von Trazodon nur geringfügig ist
- Akutes Engwinkelglaukom, erhöhter Augeninnendruck, auch wenn wesentliche Veränderungen aufgrund der nur geringfügigen anticholinergen Wirkung von Trazodon nicht zu erwarten sind

Unter der Anwendung von Trazodon wurde über schwere Leberfunktionsstörungen mit möglicherweise tödlichem Verlauf berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind anzuweisen, Anzeichen wie Asthenie, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Ikterus sofort einem Arzt zu melden. Untersuchungen einschließlich klinischer Untersuchung und Bestimmung der Leberfunktionsparameter sollten unverzüglich vorgenommen werden. Zudem sollte das Absetzen der Trazodon-Therapie in Erwägung gezogen werden. Sollte bei einem Patienten Gelbsucht auftreten, muss die Therapie mit Trazodon abgesetzt werden.

## Psychotische Erkrankungen

Die Verabreichung von Antidepressiva kann bei Patienten mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Erkrankungen zu einer Verschlechterung der psychotischen Symptome führen. Paranoide Gedanken können sich verstärken. Während der Behandlung mit Trazodon kann eine depressive Phase von einer manisch-depressiven Psychose in eine manische Phase übergehen. In diesem Fall muss Trazodon abgesetzt werden.

## Serotonin Syndrom / malignes neuroleptisches Syndrom

Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen serotonergen Wirkstoffen, wie z. B. anderen Antidepressiva (wie trizyklische Antidepressiva, Lithium, SSRI's, SNRI's und MAO-Hemmer) und Neuroleptika, wurden Wechselwirkungen wie das Serotoninsyndrom (eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung) / malignes neuroleptisches Syndrom berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Dies gilt ebenso für die folgenden, den Serotoninstoffwechsel beeinflussenden Arzneimittel: Fentanyl, Tramadol, Tryptophan, Buspiron und *Hypericum perforatum* und den als Antibiotikum eingesetzten MAO-Hemmer Linezolid sowie intravenöses Methylenblau. Maligne neuroleptische Syndrome mit tödlichem Ausgang wurden insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Neuroleptika berichtet, für die dieses Syndrom eine bekannte mögliche Nebenwirkung darstellt. Die Behandlung mit Trazodon muss sofort beendet werden und eine unterstützende symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

Die gleichzeitige Verabreichung von Trazodon und Buprenorphin kann zu einem Serotonin-Syndrom führen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine sorgfältige Beobachtung des Patienten empfohlen, insbesondere bei Behandlungsbeginn und Dosiserhöhungen.

Die Symptome des Serotoninsyndroms umfassen unter anderem Veränderungen des Gemütszustandes, autonome Instabilität, neuromuskuläre Auffälligkeiten und/oder gastrointestinale Symptome.



Wenn ein Serotoninsyndrom vermutet wird, sind je nach der Schwere der Symptome eine Dosisverringerung oder das Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

## Agranulozytose

Da sich eine Agranulozytose klinisch mit Influenza-artigen Symptomen, Halsschmerzen und Fieber manifestieren kann, sollten die Blutwerte untersucht werden, falls solche Symptome auftreten.

## Herz-Kreislauf-System

Bei Patienten, die mit Trazodon behandelt wurden, wurden Hypotonie, einschließlich orthostatischer Hypotonie und Synkope, berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Trazodon und Antihypertensiva kann eine Dosisverringerung des Antihypertensivums erforderlich sein.

## Begleitmedikation/Komorbiditäten

Trazodon ist ein sedierendes Antidepressivum und ruft insbesondere zu Behandlungsbeginn Benommenheit hervor (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8). Besondere Beachtung sollte der Möglichkeit additiver Effekte bei der Gabe von Begleitmedikation wie anderen Psychopharmaka oder Antihypertensiva, sowie auftretenden Risikofaktoren, wie Komorbiditäten, die diese Reaktion verschlimmern können, beigemessen werden. Es wird empfohlen, dass der Patient bzw. dessen Betreuungsperson über das mögliche Auftreten dieser Reaktionen informiert wird und der Patient bezüglich derartiger Wirkungen nach Beginn der Therapie sowie vor und nach einer Dosissteigerung engmaschig überwacht wird.

## QT-Verlängerung

Unter Trazodon wurde über Verlängerungen des QT-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Trazodon zusammen mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA oder III, Antipsychotika (z. B. Phenothiazinderivate, Pimozid, Haloperidol), trizyklische Antidepressiva, bestimmte Antibiotika (z. B. Sparfloxacin, Moxifloxacin, Erythromycin i.v.), Pentamidin, Malariamittel (insbesondere Halofantrin), bestimmte Antihistaminika (Astemizol, Mizolastin) (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich derjenigen mit einer Verlängerung des QT-Intervalls ist Vorsicht geboten.

## CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können zu erhöhten Trazodonspiegeln im Serum führen. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5.

## Priapismus

Unter der Behandlung mit Trazodon trat Priapismus auf. Dieser kann durch eine intrakavernöse Injektion eines alpha-adrenergen Wirkstoffs wie Adrenalin oder Metaraminol behandelt werden. Es gibt jedoch Berichte über Trazodon-induzierte Priapismen, bei denen eine operative Intervention erforderlich war oder die zu einer dauerhaften sexuellen Funktionsstörung führten. Bei Verdacht auf die Entwicklung dieser Nebenwirkung ist die Behandlung mit Trazodon sofort abzusetzen.

## Absetzerscheinungen

Nach der Therapie mit Trazodon, vor allem über einen längeren Zeitraum, wird eine schrittweise Dosisverringerung bis zum Absetzen empfohlen, um das Auftreten eines Entzugssyndroms mit Agitiertheit, Schlafstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Unwohlsein möglichst zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Trazodonhydrochlorid suchterzeugende Eigenschaften besitzt.

## Kinder und Jugendliche

Trazodon sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuche und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Außerdem fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.



# Trazodon HEXAL® 100 mg Tabletten

## Ältere Patienten

Ältere Patienten zeigen häufiger eine orthostatische Hypotonie, Somnolenz und andere anticholinerge Wirkungen des Trazodons.

## **Trazodon HEXAL enthält Lactose und Natrium**

Trazodon HEXAL enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Trazodon HEXAL nicht einnehmen.

Trazodon HEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon: Trazodon sollte bei gleichzeitiger Verabreichung mit Buprenorphin vorsichtig angewendet werden, da das Risiko eines Serotoninsyndroms, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).

## Allgemein

Die sedierenden Wirkungen von Antipsychotika, Hypnotika, Sedativa, Anxiolytika und Antihistaminika können verstärkt werden; in solchen Fällen wird eine Verringerung der Dosis empfohlen.

Die Metabolisierung von Antidepressiva wird aufgrund hepatischer Wirkungen durch orale Kontrazeptiva, Phenytoin, Carbamazepin und Barbiturate beschleunigt.

Die Metabolisierung von Antidepressiva wird durch Cimetidin und einige andere Antipsychotika gehemmt.

## CYP3A4-Inhibitoren

*In-vitro*-Studien zum Metabolismus von Arzneimitteln weisen auf potenzielle Wechselwirkungen hin, wenn Trazodon gleichzeitig mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir und Nefazodon verabreicht wird. Es ist anzunehmen, dass wirksame CYP3A4-Inhibitoren zu einem deutlichen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Trazodon führen können. In *In-vivo*-Studien an gesunden Probanden wurde bestätigt, dass eine Dosis von zweimal täglich 200 mg Ritonavir die Plasmakonzentrationen von Trazodon um mehr als das Zweifache erhöhte, was zu Übelkeit, Synkopen und Hypotonie führte.

Wenn Trazodon zusammen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor angewendet wird, sollte eine niedrigere Dosierung von Trazodon erwogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und starken CYP3A4-Inhibitoren sollte jedoch möglichst vermieden werden.

## Carbamazepin

Die gleichzeitige Verabreichung führte zu niedrigen Plasmakonzentrationen von Trazodon. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin 400 mg täglich führte zu einem Absinken der Plasmakonzentrationen von Trazodon und seinem aktiven Metaboliten meta-Chlorphenylpiperazin um 76 % bzw. 60 %. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, um festzustellen, ob die Trazodon-Dosis erhöht werden muss.

## Trizyklische Antidepressiva

Aufgrund des Risikos von Wechselwirkungen sollte die gleichzeitige Verabreichung vermieden werden. Das Auftreten eines Serotoninsyndroms und kardiovaskulärer Nebenwirkungen ist möglich.

## Fluoxetin

In seltenen Fällen wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Trazodon und Nebenwirkungen berichtet, wenn Trazodon zusammen mit dem CYP1A2/-2D6-Inhibitor Fluoxetin verabreicht wurde. Der Mechanismus, der dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig geklärt. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung (Serotoninsyndrom) lässt sich nicht ausschließen.

## Monoaminoxidase Hemmer (MAOI)

Über mögliche Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern wurde gelegentlich berichtet. Die Anwendung von Trazodon zusammen mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit MAO-Hemmern wird nicht empfohlen. Von der Gabe von MAO-Hemmern innerhalb von einer Woche nach dem Absetzen von Trazodon wird ebenfalls abgeraten.



## Phenothiazine

Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenothiazinen wie Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin und Perphenazin wurden schwere orthostatische Hypotonien beobachtet.

## Anästhetika/Muskelrelaxanzien

Trazodon kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien und volatilen Anästhetika verstärken. In solchen Fällen ist Vorsicht geboten.

## Alkohol

Trazodon verstärkt die sedierende Wirkung von Alkohol. Alkohol sollte während der Behandlung mit Trazodon vermieden werden.

## Levodopa

Antidepressiva können den Metabolismus von Levodopa beschleunigen.

## Sonstige

### Kardiovaskuläre Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, kann das Risiko ventrikulärer Arrhythmien einschließlich Torsades de pointes erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Trazodon ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

### Antihypertensiva

Trazodon ist nur ein sehr schwacher Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer und verändert die Reaktion des Blutdrucks auf Tyramin nicht. Eine Beeinflussung der blutdrucksenkenden Wirkung von Guanethidin-ähnlichen Verbindungen ist daher unwahrscheinlich. Tierexperimentelle Studien ergaben jedoch Hinweise darauf, dass Trazodon die meisten akuten Wirkungen von Clonidin hemmen kann. Bei anderen Arten von blutdrucksenkenden Arzneimitteln ist die Möglichkeit einer Wirkverstärkung in Betracht zu ziehen, auch wenn keine klinischen Wechselwirkungen berichtet wurden.

### Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Trazodon und Präparaten, die Johanniskraut enthalten, kann es häufiger zu Nebenwirkungen kommen.

### Warfarin

Bei Patienten, die gleichzeitig mit von Trazodon und Warfarin behandelt wurden, wurde über Veränderungen der Prothrombinzeit berichtet.

### Digoxin, Phenytoin

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und Digoxin oder Phenytoin kann zu einem erhöhten Serumspiegel von Digoxin oder Phenytoin führen. Bei diesen Patienten sollte die Überwachung des Serumspiegels in Betracht gezogen werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Die vorhandenen Daten zu einer begrenzten Anzahl von exponierten Schwangerschaften (< 200) ergeben keine Hinweise auf Nebenwirkungen von Trazodon auf den Verlauf der Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Bislang liegen keine weiteren einschlägigen epidemiologischen Daten vor. Tierexperimentelle Studien ergaben bei therapeutischen Dosen keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Trazodon im ersten Trimenon vermieden werden. Wird Trazodon bis zur Entbindung angewendet, sollten die Neugeborenen im Hinblick auf das Auftreten von Absetzsymptomen überwacht werden.



## Stillzeit

Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass die Ausscheidung von Trazodon in die Muttermilch gering ist. Die Konzentrationen des aktiven Metaboliten sind jedoch nicht bekannt. Aufgrund des Mangels an Daten muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzusetzen/zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Trazodon fortzusetzen/abzusetzen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Trazodon-Behandlung für die Frau zu berücksichtigen.

## Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei Ratten beeinträchtigte Trazodon die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Mensch ist nicht bekannt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trazodon hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten gewarnt werden, dass beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ein Risiko besteht, solange sie nicht sicher sind, dass sie nicht von Benommenheit, Sedierung, Schwindel, Verwirrheitszuständen oder verschwommenem Sehen betroffen sind.

## 4.8 Nebenwirkungen

Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Trazodon oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind: Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Agitiertheit, orthostatische Hypotonie.

Folgende Nebenwirkungen wurden bei Patienten, die Trazodon erhielten, ebenfalls verzeichnet:

| MedDRA-Systemorganklasse                                   | Häufigkeit nicht bekannt<br>(auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | Blutdyskrasien (einschließlich Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie und Anämie)                                                                                                                                                                                                                       |
| Erkrankungen des Immunsystems                              | allergische Reaktionen, Angioödem                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Endokrine Erkrankungen                                     | Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Hyponatriämie <sup>1</sup> , Gewichtsverlust, Anorexie, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme                                                                                                                                                                                                                               |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | Suizidgedanken oder suizidales Verhalten <sup>2</sup> , Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit, Orientierungsstörung, Manie, Angst, Nervosität, Agitiertheit (sehr vereinzelt Verschlimmerung bis hin zum Delirium), Wahn, aggressive Reaktion, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido, Absetzsyndrom                 |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Serotoninsyndrom, Konvulsionen, malignes neuroleptisches Syndrom, Schwindel, Vertigo, Kopfschmerzen, Benommenheit <sup>3</sup> , Somnolenz, Sedierung, Ataxie, Unruhe, verminderte Wachsamkeit, Tremor, verschwommenes Sehen, Gedächtnisstörung, Myoklonus, expressive Aphasie, Parästhesie, Dystonie, geänderter Geschmack |
| Herzerkrankungen                                           | Herzrhythmusstörungen <sup>4</sup> (einschließlich Torsade de pointes, Palpitationen, vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, ventrikuläre Couplets, ventrikuläre Tachykardie), Bradykardie, Tachykardie, EKG-Anomalien (QT-Verlängerung) <sup>2</sup>                                                                       |
| Gefäßerkrankungen                                          | Orthostatische Hypotonie, Hypertonie, Synkope                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nasenverstopfung, Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Magenschmerzen, Gastroenteritis, erhöhte Speichelbildung, paralytischer Ileus                                                                                                                                                                       |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              | schwere Lebererkrankungen wie Hepatitis/fulminante Hepatitis, Leberversagen mit möglicherweise tödlichem Verlauf, Leberfunktionsanomalien (einschließlich Ikterus und Leberzellschädigung) <sup>5</sup> , intrahepatische Cholestase                                                                                        |



|                                                              |                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes               | Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrose                                           |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie             |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Miktionsstörungen                                                               |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Priapismus <sup>6</sup>                                                         |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schwäche, Ödem, Influenza-artige Symptome, Ermüdung, Brustkorbschmerzen, Fieber |
| Untersuchungen                                               | erhöhte Leberenzyme                                                             |

<sup>1</sup> Bei symptomatischen Patienten sollte der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus überwacht werden.

<sup>2</sup> siehe auch Abschnitt 4.4

<sup>3</sup> Trazodon ist ein sedierendes Antidepressivum und die Benommenheit, die manchmal in den ersten Tagen der Behandlung auftritt, klingt in der Regel bei fortgesetzter Therapie ab.

<sup>4</sup> Klinische Studien an Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen weisen darauf hin, dass bei dieser Patientengruppe unter Trazodon in manchen Fällen arrhythmogene Effekte auftreten können.

<sup>5</sup> Nebenwirkungen auf die Leberfunktion, die manchmal stark ausgeprägt sein können, wurden selten berichtet. Wenn solche Nebenwirkungen auftreten, sollte Trazodon unverzüglich abgesetzt werden.

<sup>6</sup> Siehe auch Abschnitt 4.4

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Die am häufigsten berichteten Reaktionen bei einer Überdosierung sind unter anderem Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. In schwereren Fällen wurden Koma, Tachykardie, Hypotonie, Hyponatriämie, Konvulsionen und respiratorische Insuffizienz berichtet. Herzsymptome können Bradykardie, QT-Verlängerung und Torsade de pointes sein. Die Symptome können innerhalb von 24 Stunden oder später nach der Überdosierung auftreten.

Eine Trazodon-Überdosis kann bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Antidepressiva ein Serotoninsyndrom verursachen.

### Maßnahmen

Es ist kein spezifisches Antidot für Trazodon bekannt. Bei Erwachsenen, die mehr als 1 g Trazodon zu sich genommen haben oder bei Kindern, die mehr als 150 mg Trazodon zu sich genommen haben, sollte innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme die Gabe von Aktivkohle in Erwägung gezogen werden. Bei Erwachsenen kann alternativ eine Magenspülung innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme einer potenziell lebensbedrohlichen Überdosis in Erwägung gezogen werden.

Der Patient muss nach der Überdosierung mindestens 6 Stunden lang beobachtet werden (oder 12 Stunden, wenn ein Arzneimittel mit retardierter Wirkstofffreisetzung eingenommen wurde). Blutdruck, Puls und Glasgow-Koma-Skala (GCS) müssen überwacht werden. Bei niedrigem GCS-Wert muss die Sauerstoffsättigung überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten ist eine Überwachung der Herzfunktion angezeigt.

Einzelne kurze Konvulsionen machen keine Behandlung erforderlich. Häufige oder längere Konvulsionen sind mit intravenösem Diazepam (0,1–0,3 mg/kg Körpergewicht) oder Lorazepam (4 mg bei Erwachsenen bzw. 0,05 mg/kg bei Kindern) zu behandeln. Wenn die Anfälle durch diese Maßnahmen nicht kontrolliert werden können, kann Phenytoin als intravenöse Infusion hilfreich sein. Gegebenenfalls ist Sauerstoff zu verabreichen und der Säure-Basen-Haushalt und Stoffwechselstörungen sind bei Bedarf zu korrigieren.





Bei Hypotonie und starker Sedierung ist symptomatisch und unterstützend zu behandeln. Wenn eine schwere Hypotonie andauert, sollte die Anwendung von inotropen Substanzen wie Dopamin oder Dobutamin in Betracht gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidepressiva; andere Antidepressiva  
ATC-Code: N06 AX05

Trazodon ist ein sedierendes Antidepressivum mit angstlösender Wirkung. Trazodon ist ein Triazolopyridinderivat, das mit den bekannten trizyklischen, tetrazyklischen und sonstigen Antidepressiva chemisch nicht verwandt ist. Es hat einen vernachlässigbaren Effekt auf Noradrenalin-Wiederaufnahmemechanismen. Während die Wirkungsweise von Trazodon nicht genau bekannt ist, kann an seiner antidepressiven Aktivität eine noradrenerge Verstärkung über andere Mechanismen als der Aufnahmehemmung beteiligt sein. Eine zentrale gegen Serotonin gerichtete Wirkung kann die angstlösenden Eigenschaften des Wirkstoffs eventuell erklären.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Trazodon wird im Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und umfangreich metabolisiert. Zu den Metabolisierungswegen von Trazodon gehören N-Oxidation und Hydroxylierung. Der Metabolit meta-Chlorphenylpiperazin ist aktiv. Trazodon wird im Urin fast vollständig in Form seiner Metaboliten entweder in freier oder in konjugierter Form ausgeschieden. Die Elimination von Trazodon erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 5 bis 13 Stunden. Trazodon geht in die Muttermilch über.

In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Trazodon über Cytochrom P4503A4 (CYP3A4) zu meta-Chlorphenylpiperazin metabolisiert wird. Dieser Metabolisierungsweg ist zwar bedeutsam, sein Beitrag zur Gesamtclearance von Trazodon in vivo ist jedoch nicht vollständig geklärt.

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Bei 10 Probanden im Alter von 65 bis 74 Jahren fanden sich im Vergleich zu 12 Probanden im Alter von 23 bis 30 Jahren nach Gabe einer 100 mg-Dosis Trazodon neben einer etwa zweifachen Verlängerung der terminalen Halbwertszeit auch signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Trazodon. Es wurde die Vermutung geäußert, dass hier eine altersbedingte Abnahme der hepatischen Metabolisierung von Trazodon vorlag.

#### Leberfunktionsstörungen

Da Trazodon in der Leber umfangreich metabolisiert wird, ist Vorsicht geboten, wenn das Arzneimittel Patienten mit Leberfunktionsstörungen, insbesondere solchen mit einer schweren Leberfunktionsstörung, verordnet wird (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

#### Nierenfunktionsstörungen

Trazodon wird mit dem Urin ausgeschieden. Vorsicht ist geboten, wenn das Arzneimittel Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen verordnet wird (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bis zu Tagesdosen von 300 mg/kg wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten festgestellt. In Untersuchungen zur embryofetalen Entwicklung wurden bei Ratten und Kaninchen bei maternal-toxischen Dosen von 150 mg/kg/Tag oder darüber erhöhte Embryoletalität und fetale Wachstumsretardierung (verzögerte Ossifikation) beobachtet. In einer Untersuchung zur peri-/ postnatalen Entwicklung an Ratten war das Geburtsgewicht der Nachkommen bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag vermindert.



## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
- mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
- Maisstärke
- Povidon K 30

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Im Originalbehältnis lagern, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten  
Klinikpackung mit 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. Inhaber der Zulassung

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. Zulassungsnummer

46465.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

*Datum der Erteilung der Zulassung:* 19. November 2002

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:* 20. Januar 2009

## 10. Stand der Information

Oktober 2024



## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig