

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazodon-neuraxpharm 100 mg
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Trazodonhydrochlorid

1 Tablette enthält 100 mg Trazodonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe

Die Tablette kann in vier gleiche Teile geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Depressive Erkrankungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Erkrankung angepasst werden. Hierbei gelten die Grundsätze, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich gehalten werden sollte, dass aber bei einem Nichtansprechen der zur Verfügung stehende Dosisbereich ausgenutzt werden sollte. Die Einleitung der Therapie ist durch schrittweise Dosissteigerung und die Beendigung der Therapie durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen.

Trazodon-neuraxpharm 100 mg ist für Erwachsene bestimmt.

Dosierung

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

Zur ambulanten Behandlung:

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

Stationäre Bedingungen:

Unter stationären Bedingungen kann die Dosis in schweren Fällen auf bis zu 6 Tabletten Trazodon-neuraxpharm 100 mg pro Tag (entsprechend 600 mg Trazodon/Tag) gesteigert werden. Diese Dosierung sollte nicht überschritten werden.

Ältere Patienten:

Bei sehr alten und geschwächten Patienten sollte die Startdosis auf 100 mg/Tag Trazodonhydrochlorid begrenzt werden, bei Einnahme auf mehrere Einzeldosen verteilt oder als Einmaldosis zur Nacht (siehe Abschnitt 4.4). Diese Dosis kann unter Überwachung schrittweise gesteigert werden, wie oben beschrieben, in Abhängigkeit von Verträglichkeit und Wirksamkeit. Im Allgemeinen sollten Einzeldosen größer als 100 mg/Tag in dieser Personengruppe vermieden werden. Eine Tagesdosis von 300 mg wird wahrscheinlich nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche:

Trazodon-neuraxpharm ist nicht für den Gebrauch bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen, da für diese Altersgruppe keine Daten zur Sicherheit der Anwendung vorliegen.

Leberinsuffizienz:

Trazodon wird umfangreich hepatisch metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2) und wurde mit Hepatotoxizität in Verbindung gebracht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Deshalb sollte Trazodon-neuraxpharm 100 mg Patienten mit Leberinsuffizienz nur mit Vorsicht verordnet werden, insbesondere bei schwerer Leberinsuffizienz. Eine regelmäßige Überwachung sollte in diesen Fällen in Betracht gezogen werden.

Niereninsuffizienz:

Üblicherweise ist keine Dosisanpassung notwendig, aber in Fällen schwerer Niereninsuffizienz sollte die Verordnung nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten direkt nach dem Essen mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Eine Tagesgesamtdosis von 2 Tabletten Trazodon-neuraxpharm 100 mg (entsprechend 200 mg Trazodonhydrochlorid) 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 sollte bei Dosierungen über 2 Tabletten Trazodon-neuraxpharm 100 mg/Tag und bei älteren und empfindlichen Patienten erfolgen.

Dauer der Anwendung

Während die 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.

Nach Rückbildung der depressiven Symptomatik sollte die Behandlung noch wenigstens 6 Monate weiter geführt werden.

Über eine Reduktion der Erhaltungsdosis hat der behandelnde Arzt im Einzelfall zu entscheiden.

Bei Beendigung der Behandlung sollte die Einnahme von Trazodon nicht plötzlich abgebrochen werden. Die Tagesdosis sollte langsam verringert werden, und zwar wöchentlich um ½ Tablette Trazodon-neuraxpharm 100 mg/Tag.

Bei abruptem Absetzen, insbesondere nach längerer Anwendung, können in den ersten Tagen Absetzphänomene, wie z. B. Unruhe, Schweißausbrüche, Übelkeit, Erbrechen und Schlafstörungen auftreten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Intoxikation mit Hypnotika und Alkoholvergiftung
- Akute Intoxikation mit zentral dämpfenden Pharmaka (wie z. B. Analgetika und Psychopharmaka)
- Carcinoid-Syndrom
- Gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern bzw. innerhalb von 2 Wochen nach deren Absetzen
- Akuter Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren

Trazodon sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch 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. Darüber hinaus fehlen Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung.

Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene 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 einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht.

Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten 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. Patienten (und deren Betreuer) 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.

Eine vorsichtige Dosierung und eine regelmäßige Überwachung wird für Patienten mit den folgenden Beschwerden empfohlen:

- Epilepsie, insbesondere eine abrupte Dosiserhöhung oder Dosissenkung sollte vermieden werden,
- Leber- oder Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,
- Patienten mit Herzerkrankungen wie Angina pectoris, AV-Block verschiedener Grade, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt,
- Hyperthyreose,
- Miktionsstörungen, Prostatahypertrophie, obwohl mit Problemen durch die geringe anticholinerge Wirkung von Trazodon nicht gerechnet werden muss,
- akutes Engwinkelglaukom, erhöhter Augeninnendruck, obwohl mit Problemen durch die geringe anticholinerge Wirkung von Trazodon nicht gerechnet werden muss.

Bei Auftreten einer Gelbsucht sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die Anwendung von Antidepressiva bei Patienten mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Störungen kann zu einer möglichen Verschlechterung der psychotischen Symptome führen. Paranoide Gedanken können verstärkt werden. Während der Therapie mit Trazodon kann eine depressive Phase von einer manisch-depressiven Psychose in eine manische Phase wechseln. In diesem Fall muss Trazodon abgesetzt werden.

Wechselwirkungen in Bezug auf das Serotonin-Syndrom / maligne neuroleptische Syndrom wurden bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen serotonerg wirkenden Substanzen, wie anderen Antidepressiva (z. B. trizyklische Antidepressiva, SSRIs, SNRIs und MAO-Hemmer) und Neuroleptika, beschrieben. Ein malignes neuroleptisches Syndrom mit tödlichem Ausgang wurde bei gleichzeitiger Gabe von Neuroleptika berichtet, für die dieses Syndrom

eine bekannte mögliche Nebenwirkung ist (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 für weitere Informationen).

Da sich eine Agranulozytose mit klinischen, Grippe-ähnlichen Symptomen, Halsschmerzen und Fieber ankündigen kann, ist es in diesen Fällen empfehlenswert, das Blutbild zu überprüfen.

Das Auftreten von Hypotonie, einschließlich orthostatischer Hypotonie und Synkope wurde bei Patienten, die mit Trazodon behandelt wurden, berichtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Trazodon mit einer blutdrucksenkenden Therapie kann eine Reduzierung der Dosis des blutdrucksenkenden Medikaments erforderlich sein.

Ältere Patienten zeigen häufiger eine orthostatische Hypotonie, Somnolenz und andere anticholinerge Wirkungen des Trazodons. Besondere Beachtung sollte dem Potential additiver Effekte bei der Gabe von Begleitmedikation und anderen Psychopharmaka oder antihypertensiven (blutdrucksenkenden) Medikamenten, sowie auftretenden Risikofaktoren wie Komorbiditäten, die diese Reaktionen verschlimmern können, beigegeben werden. Es wird empfohlen, dass der Patient bzw. die Pflegekraft / der Betreuer über das Potential dieser Reaktion(en) informiert wird und bezüglich derartiger Effekte, nach Beginn der Therapie sowie vor und nach Dosissteigerung, überwacht wird.

Es wird empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit Trazodon, insbesondere nach einer längeren Behandlungsdauer, die Dosis schrittweise zu reduzieren, um Absetzreaktionen, wie Übelkeit, Kopfschmerzen und Unwohlsein zu vermeiden. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Trazodon süchtig machende Eigenschaften besitzt.

Wie bei anderen Antidepressiva wurde sehr selten über eine Verlängerung des QT-Intervalls berichtet. Bei der Kombination von Trazodon und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich derjenigen mit einer Verlängerung des QT-Intervalls ist Vorsicht geboten.

CYP3A4-Inhibitoren können zu einem Anstieg des Trazodon Serumspiegels führen (z. B. Hypokaliämie, Bradykardie) (siehe Abschnitt 4.5 bzw. sonstige Risikofaktoren).

Wie bei anderen Arzneimitteln mit alpha-adrenolytischer Aktivität wurde Trazodon sehr selten mit Priapismus in Verbindung gebracht. Dies kann mit einer Injektion in den Penisschwellkörper (intracavernosum Injektion) eines alpha-adrenergen Mittels wie Adrenalin oder Metaraminol behandelt werden. Allerdings gibt es Berichte von Trazodon-induziertem Priapismus, der chirurgische Eingriffe erforderlich machte und für die sexuelle Dysfunktion verantwortlich war. Patienten, die diese Nebenwirkungen entwickeln, sollten die Behandlung mit Trazodon sofort beenden.

Die Toxizität von Trazodon nimmt bei gleichzeitigem Alkoholkonsum oder der Einnahme anderer Psychopharmaka kumulativ zu.

Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Trazodon-neuraxpharm 100 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemein

Die sedierende Wirkung von Neuroleptika, Hypnotika, Sedativa, Anxiolytika und Antihistaminika kann verstärkt werden. Eine Dosisreduktion ist in solchen Fällen empfehlenswert. Der Metabolismus der Antidepressiva ist durch hepatische Auswirkungen von oralen Kontrazeptiva, Phenytoin, Carbamazepin und Barbituraten beschleunigt. Der Metabolismus der Antidepressiva ist durch Cimetidin und einige andere Antipsychotika gehemmt.

CYP3A4-Inhibitoren

In-vitro-Metabolismus-Studien weisen auf ein Potential für Arzneimittelwechselwirkungen hin, wenn Trazodon mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir und Nefazodon gegeben wird. Es ist wahrscheinlich, dass starke CYP3A4-Hemmer zu einem erheblichen Anstieg der Trazodon-Plasmakonzentrationen führen.

In-vivo-Studien an gesunden Probanden bestätigen, dass eine Ritonavir Dosis von 200 mg BID den Plasmaspiegel von Trazodon um mehr als das zweifache erhöht, was zu Übelkeit, Ohnmacht und Hypotonie führt. Wenn Trazodon mit einem CYP3A4-Inhibitor verwendet wird, sollte eine niedrigere Dosis von Trazodon in Betracht gezogen werden. Allerdings sollte die gleichzeitige Verabreichung von Trazodon und starken CYP3A4-Inhibitoren möglichst vermieden werden.

Carbamazepin

Die gleichzeitige Gabe von Carbamazepin führt zu einer reduzierten Trazodon-Plasmakonzentration. Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Carbamazepin täglich, führte zu einem Rückgang der Plasmaspiegel von Trazodon und seines aktiven Metaboliten m-Chlorphenylpiperazin von 76 % bzw. 60 %. Patienten sollten genau überwacht werden, um festzustellen, ob eine erhöhte Trazodon-Dosierung erforderlich ist.

Trizyklische Antidepressiva

Die gleichzeitige Gabe trizyklischer Antidepressiva sollte wegen des Risikos einer Interaktion vermieden werden. Serotonin-Syndrom und kardiovaskuläre Nebenwirkungen sollten vermieden werden.

Fluoxetin

Es wurden seltene Fälle von erhöhten Trazodon-Plasmaspiegeln und Nebenwirkungen bei der Kombination mit Fluoxetin, einem CYP1A2 / 2D6-Inhibitor, beobachtet. Der Mechanismus, welchem eine pharmakokinetische Interaktion zugrunde liegt, ist nicht vollständig geklärt. Eine pharmakodynamische Interaktion (Serotonin-Syndrom) kann nicht ausgeschlossen werden.

Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOIs)

Es wurde gelegentlich über mögliche Interaktionen mit Monoaminoxidase-Inhibitoren berichtet. Obwohl einige Ärzte beide Stoffe gleichzeitig verabreichen, wird die gleichzeitige Gabe von Trazodon und MAOIs innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen dieser Stoffe, nicht empfohlen. Ferner sollte eine Behandlung mit MAO-Hemmern frühestens eine Woche nach Absetzen von Trazodon begonnen werden.

Phenothiazine

Schwere orthostatische Hypotonie ist bei einer gleichzeitigen Anwendung von Phenothiazinen, wie z. B. Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin, Perphenazin beobachtet worden.

Anästhetika / Muskelrelaxantien

Trazodon erhöht möglicherweise den Effekt von Muskelrelaxantien und von Inhalationsanästhetika. In solchen Fällen ist Vorsicht geboten.

Alkohol

Trazodon intensiviert die sedierende Wirkung von Alkohol. Während der Trazodon-Therapie sollte Alkohol vermieden werden.

Levodopa

Antidepressiva können den Metabolismus von Levodopa beschleunigen.

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)

In seltenen Fällen kann die gleichzeitige Verabreichung mit serotonergen Arzneimitteln, wie z. B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), Serotonin-Vorstufen wie Tryptophan, trizyklischen Antidepressiva, Triptanen und Neuroleptika, zu einem Serotoninsyndrom / malignen neuroleptischen Syndrom führen. Vorsicht ist geboten und eine engmaschigere klinische Überwachung ist erforderlich, wenn diese Arzneimittel in Verbindung mit Trazodon verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Neuroleptika

Maligne neuroleptische Syndrome mit tödlichem Ausgang wurden insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Neuroleptika berichtet, für die dieses Syndrom eine bekannte mögliche Nebenwirkung darstellt.

Andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon mit Medikamenten, die dafür bekannt sind, das QT-Intervall zu verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antibiotika, Antihistaminika, Neuroleptika), erhöhen möglicherweise das Risiko von Kammerarrhythmien, einschließlich Torsades de Pointes. Vorsicht ist geboten, wenn diese Medikamente gleichzeitig mit Trazodon verabreicht werden.

Da Trazodon nur ein sehr schwacher Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist und den Blutdruck nicht in Reaktion auf Tyramin verändert, ist eine Interferenz mit der blutdrucksenkenden Wirkung von Guanethidinartigen Verbindungen unwahrscheinlich. Studien mit Labortieren deuten allerdings darauf hin, dass Trazodon die meisten akuten Wirkungen von Clonidin hemmt. Trazodon kann die blutdrucksenkende Wirksamkeit von Clonidin und Methyldopa abschwächen. Bei anderen Arten von blutdrucksenkenden Medikamenten, bei denen keine klinischen Wechselwirkungen berichtet wurden, sollte die Möglichkeit einer Potenzierung in Betracht gezogen werden. Nebenwirkungen können häufiger auftreten, wenn Trazodon zusammen mit Präparaten, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, verabreicht wird. Es gibt Berichte über die Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig mit Warfarin behandelt wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und Warfarin sollte mit Vorsicht erfolgen, und die Blutgerinnungswerte sollten sorgfältig kontrolliert werden, da es zur Veränderung der Gerinnungswerte (INR) kommen kann.

Die Plasmaspiegel von Phenytoin und Digoxin können nach Trazodon-Gabe erhöht sein. Die Überwachung des Serumspiegels sollte bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten aus einer begrenzten Anzahl (< 200) von exponierten Schwangeren ergaben keine Hinweise auf Nebenwirkungen von Trazodon in der Schwangerschaft oder auf eine beeinträchtigte Gesundheit des Fötus / Neugeborenen. Bisher stehen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung. Tierexperimentelle Studien weisen weder direkt noch indirekt auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale / fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung an schwangere Frauen. Wenn Trazodon bis zur Entbindung eingenommen wird, sollten Neugeborene hinsichtlich des Auftretens von Entzugserscheinungen beobachtet werden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass Trazodon in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht und die Konzentrationen der aktiven Metaboliten nicht bekannt sind. Aufgrund des Mangels an Daten sollte eine Entscheidung, ob weiter gestillt, die Therapie mit Trazodon fortgesetzt oder beendet wird, unter Berücksichtigung des Nutzen-Risikos für das Kind und die Mutter getroffen werden.

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

Trazodon hat einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Patienten sollten vor den Gefahren des Fahrens oder beim Bedienen von Maschinen gewarnt werden, bis sie sicher sein können, dass sie nicht durch Schläfrigkeit, Sedierung, Schwindel, Verwirrheitszustände oder Sehstörungen beeinträchtigt sind.

4.8 Nebenwirkungen

Mit folgenden Nebenwirkungen ist besonders zu Beginn der Behandlung häufig zu rechnen:

Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden und Mundtrockenheit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, orthostatische Hypotonie, Unruhe. Insbesondere bei Einnahme von Trazodon vor dem Essen kann es zu einer Zunahme der genannten Symptome kommen.

Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten wurden während der Trazodon-Behandlung oder kurz nach Absetzen der Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Symptome, von denen einige gelegentlich in Fällen einer unbehandelten Depression auftraten, wurden auch bei Patienten, die eine Trazodon-Therapie erhielten, berichtet.

Die Tabelle auf den nächsten Seiten führt Nebenwirkungen und Ergebnisse klinisch-chemischer Untersuchungen auf, beruhend auf Spontanberichten und klinischen Prüfungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die aufgeführten Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Bei schnellem Absetzen einer längerfristigen hoch dosierten Therapie können Absetzsymptome wie Unruhe, Schweißausbrüche, Nausea, Erbrechen, Schlafstörungen auftreten (siehe 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-Ver-

Tabelle Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Dyskrasie (z. B. Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie / Neutropenie, Agranulozytose, Panzytopenie)
Nicht bekannt	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	
Nicht bekannt	Hyperprolaktinämie, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt	Hyponatriämie ¹ , Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlafstörungen
Gelegentlich	Verwirrheitszustände. Über das Auftreten von Verwirrtheit wurde berichtet.
Nicht bekannt	Schlaflosigkeit, Angst, Nervosität, Unruhe (sehr selten verschärft zu Delirium), Wahn, aggressive Reaktion, Halluzinationen, Alpträume, verminderte Libido, Entzugerscheinungen. Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten ² während der Therapie mit Trazodon oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4). Manie / Hypomanie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen, Unruhe
Gelegentlich	Tremor
Sehr selten	Epileptische Krampfanfälle, Symptome im Sinne eines Serotonin-Syndroms / malignen neuroleptischen Syndroms, z. B. Schwitzen, Diarrhö, Fieber, Blutdruckschwankungen, Tachykardie, Agitation, Rigidität, Bewusstseinsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Schläfrigkeit ³ , verminderte Aufmerksamkeit, Sehstörungen, Gedächtnisstörungen, Myoklonus, expressive Aphasie, Parästhesien, Dystonie, veränderter Geschmack, Benommenheit, Somnolenz, Synkope (Fälle von orthostatischer Hypotension und Synkope wurden besonders zu Beginn der Therapie berichtet.)
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen)
Nicht bekannt	Palinopsie (Sehstörung mit Nachbildern)
Herzerkrankungen	
Häufig	Herzrhythmusstörungen ⁴ (z. B. Bradykardie, Tachykardie, ventrikuläre Rhythmusstörungen), insbesondere bei Patienten mit vorbestehenden Rhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten	Kollaptische Zustände
Nicht bekannt	Herzklopfen, ventrikuläre Arrhythmien, ventrikuläre Couplets, ventrikuläre Tachykardie. Insbesondere bei Überdosierung und Vorliegen weiterer Risikofaktoren können das QT-Intervall im EKG verlängert werden und Torsades de pointes auftreten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5, 4.9).
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatischer Blutdruckabfall / Hypotonie
Gelegentlich	Blutdruckerhöhung
Nicht bekannt	Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	Verstopfte Nase, Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), Mundtrockenheit
Gelegentlich	Verstopfung
Nicht bekannt	Dyspepsie, Bauchschmerzen, Gastroenteritis, erhöhter Speichelfluss, paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenerhöhung, Hyperbilirubinämie, Ikterus, Hepatitis. Einzelne Berichte über einen schweren Verlauf liegen vor (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt	Leberfunktionsanomalien (einschließlich Gelbsucht und Leberschäden) ⁵ , intrahepatische Cholestase

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Trazodon zeichnet sich gegenüber den trizyklischen Antidepressiva durch eine geringere akute Toxizität aus. Bei Mischintoxikationen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen kam es jedoch zu Todesfällen.

Symptome

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen einer Überdosierung sind Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen. In schweren Fällen wurden Koma, Tachykardie, Hypotonie, Hyponatriämie, Krämpfe und Atemstillstand berichtet. Kardiale Effekte können Bradykardie, QT-Verlängerung und Torsade de pointes sein. Die Symptome können 24 Stunden nach Überdosierung oder später auftreten.

Eine Überdosierung von Trazodon in Kombination mit anderen Antidepressiva kann ein Serotonin-Syndrom hervorrufen.

Maßnahmen

Es gibt kein spezifisches Antidot für Trazodon. Die Verabreichung von Aktivkohle sollte bei Erwachsenen, die mehr als 1 g Trazodon eingenommen haben, oder bei Kindern, die mehr als 150 mg Trazodon eingenommen haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ hierzu kann bei Erwachsenen mit einer potentiell lebensbedrohlichen Überdosierung innerhalb von 1 Stunde nach Einnahme eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Zusätzlich sind die Überwachung der Vitalfunktionen und ggf. eine unterstützende symptomatische Therapie erforderlich.

Eine fortlaufende Überwachung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des Bewußtseinszustands sollte für mindestens 6 Stunden nach Einnahme (oder 12 Stunden bei einem Präparat mit verzögerter Freisetzung) erfolgen (Glasgow Coma Scale / GCS). Eine Überwachung der Sauerstoffsättigung ist erforderlich, wenn die GCS reduziert ist. Eine Überwachung der Herzfunktion wird für Patienten mit kardialen Symptomen empfohlen.

Einzelne kurze Krämpfe benötigen keine Behandlung. Häufigere oder länger anhaltende Krämpfe können mit Diazepam i.v. (0.1 - 0.3 mg/kg Körpergewicht) oder Lorazepam (4 mg bei einem Erwachsenen und 0,05 mg/kg bei einem Kind) behandelt werden. Wenn diese Maßnahmen die Anfälle nicht kontrollieren, kann eine intravenöse Infusion von Phenytoin nützlich sein. Bei Bedarf sollte Sauerstoff verabreicht, und Säure / Base- bzw. Stoffwechselstörungen ausgeglichen, werden.

Tabelle Nebenwirkungen (Fortsetzung)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag
Sehr selten	Urtikaria, Angioödem
Nicht bekannt	Pruritus, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Nicht bekannt	Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	Miktionsstörung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Priapismus ²
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit
Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme
Nicht bekannt	Unwohlsein, Schwäche, Ödeme, periphere Ödeme, grippeähnliche Symptome, Schmerzen in der Brust, Fieber
Untersuchungen	
Nicht bekannt	Erhöhte Leberenzymwerte

¹ Der Flüssigkeits- und Elektrolyt-Status sollte bei symptomatischen Patienten überwacht werden.

² Siehe Abschnitt 4.4

³ Trazodon ist ein Beruhigungsmittel. Schläfrigkeit, die manchmal während der ersten Tage der Behandlung erlebt wird, verschwindet in der Regel bei Fortführen der Therapie.

⁴ Studien an Tieren haben gezeigt, dass Trazodon weniger kardiotoxisch als die trizyklischen Antidepressiva ist. Klinische Studien weisen darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass das Medikament Herzrhythmusstörungen beim Menschen verursacht. Klinische Studien bei Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung zeigen, dass Trazodon bei einigen Patienten in dieser Population arrhythmogen ist.

⁵ Nebenwirkungen, manchmal schwerwiegende, bezogen auf die Leberfunktion, wurden selten berichtet. Beim Auftreten solcher Effekte sollte Trazodon sofort abgesetzt werden.

Bei Hypotonie und übermäßiger Sedierung sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen. Der Einsatz von Inotropika, wie z. B. Dopamin oder Dobutamin, sollte erwogen werden, wenn eine schwere Hypotonie fortbesteht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antidepressiva

ATC-Code: N06AX05

Trazodon ist eine psychotrope Substanz und gehört zu den nichttrizyklischen Antidepressiva mit einer sedierenden Wirkungskomponente. Chemisch gesehen enthält es ein bitylisches Triazolopyridin. Sein pharmakologisches Wirkprofil unterscheidet sich von den klassischen Antidepressiva. Serotonin- bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung sind *in-vitro* nur schwach ausgeprägt. Dagegen besteht im Tierversuch eine serotonerge und antidopaminerge Wirkung sowie eine relativ starke Affinität für Alpha-1-Adrenorezeptoren, eine schwache für Alpha-2-Adrenorezeptoren. In höherer Dosierung können serotoninagonistische Eigenschaften beobachtet werden. In Untersuchungen an depressiven Patienten konnte dargestellt werden, dass Trazodon deutlich geringere anticholinerge Eigenschaften hat als die trizyklischen Antidepressiva. Trazodon zeigte sich in einer Vielzahl von verhaltenspharmakologischen

und biochemisch-pharmakologischen Experimenten, die derzeit als Modelle bei der Suche nach antidepressiven Substanzen benutzt werden, als wirksam.

Trazodon zeigt einen pKa-Wert von ca. 6,15, während sein Hydrochlorid zu etwa 1,8 % in Wasser bzw. zu 3,6 % (w/v) in Chloroform löslich ist. Sein relatives Verteilungsvolumen, also $V_{\text{area}}/\text{Körpergewicht}$, wies eine hohe Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und der Statur auf. So ergaben sich bei 12 männlichen jungen (Alter: 29 Jahre $\pm$ 2 Standardfehler (SF), Gewicht 74 kg $\pm$ 2 SF) und 7 älteren Probanden (Alter: 66 Jahre $\pm$ 1 SF, Gewicht 75 kg $\pm$ 4 SF) Werte von 0,89 l/kg ($\pm$ 0,08 SF) und 1,15 l/kg ($\pm$ 0,10 SF), während bei 13 weiblichen jungen (Alter: 28 Jahre $\pm$ 2 SF, Gewicht 58 kg $\pm$ 1 SF) und 11 älteren Personen (Alter: 69 Jahre $\pm$ 1 SF, Gewicht 56 kg $\pm$ 2 SF) Werte von 1,27 l/kg ($\pm$ 0,07 SF) und 1,50 l/kg ($\pm$ 0,06 SF) festgestellt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Trazodon relativ schnell aufgenommen und soll hierbei nahezu vollständig resorbiert werden. Dabei erwiesen sich die perorale, intramuskuläre und die intravenöse Applikation in ihrer AUC als praktisch identisch. In einer anderen Studie fanden sich bei peroraler Anwendung systemische Verfügbarkeiten von 72 - 92 %. Die Invasionshalbwertszeit lag bei intramuskulärer Anwendung bei 0,1 h, bei peroraler zwischen 0,3 h und 1,1 h. Maximale Plasmakonzentrationen

wurden nach peroraler Applikation von 50 mg Trazodon im Mittel zu 881 ng/ml ($\pm$ 76 SF) mit einer durchschnittlichen t_{max} von 1,1 h gefunden. Durch wiederholte Gabe von 25 mg wurde nach 4 Tagen ein Steady-state erreicht. Eine Dosierung von 25 mg Trazodon 3-mal täglich über eine Periode von 4 Tagen ergab keine Akkumulation.

Nach Tierversuchen durchdringt Trazodon in geringem Maße die Plazentaschranke. Untersuchungen zum Übertritt von Trazodon in die Muttermilch ergaben ein Milch / Plasma-Verhältnis von ca. 1 : 7.

Die Eiweißbindung liegt bei 89 - 95 % (bei 100 und 1500 ng equival/ml). Eine Anreicherung in den Erythrozyten konnte nicht belegt werden.

Die Elimination von Trazodon erfolgt metabolisiert zu ca. 70 % renal, der restliche Anteil wird über die Faeces ausgeschieden. Als Metaboliten finden sich die Oxo-triazolopyridin-propionsäure (TPA), das p-Hydroxytrazodon, ein Dihydrodiol-Derivat sowie ihre Sulfatkonjugate und Glukuronide in einer Größenordnung von 35 %, 20 % und 15 % sowie in geringen Mengen N-Oxide und unverändertes Trazodon. Weiterhin findet sich im Plasma als aktiver Metabolit 1-(3-Chlorphenyl)-piperazin mit ausgeprägter serotoninagonistischer Wirkung, mengenmäßig jedoch unter 1 %.

Die Eliminationshalbwertszeit wurde bei starken gruppenspezifischen Schwankungen zu durchschnittlich 4,9 h ($\pm$ 0,5 SF) bei jungen männlichen Personen; zu 8,2 h ($\pm$ 1,0 SF) bei älteren männlichen, jedoch zu 5,5 h ($\pm$ 0,5 SF) bei jungen weiblichen und bei älteren weiblichen Personen zu 7,1 h ($\pm$ 0,4 SF) bestimmt.

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion soll zu keinen signifikanten Unterschieden in der Serumkonzentration führen (4 Personen mit chronischer Glomerulonephritis, 8 mit chronischer Pyelonephritis, Kontrollgruppen mit 10 weiteren Personen: jeweils männliche und weibliche Probanden. Alter: 55 Jahre, 22 - 77 Jahre; Gewicht: 74 kg, 50 - 90 kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an verschiedenen Tierarten durchgeführt. Nach peroraler Gabe lagen die LD₅₀-Werte zwischen 486 mg/kg Körpergewicht (Hund) und 690 mg/kg Körpergewicht (Ratte); nach i.v. Gabe bei 91 mg/kg Körpergewicht (Maus, Ratte). Als Intoxikationssymptome wurden am Tier Schläfrigkeit, Salivation, Erbrechen, Dyspnoe und Krämpfe beobachtet. Zur Intoxikation am Menschen siehe Abschnitt 4.9.

b) Chronische Toxizität

Studien zur chronischen Toxizität wurden an Ratten, Affen und Hunden durchgeführt. Ratten erhielten über 78 Wochen Dosierungen von 30, 100 und 300 mg/kg Körpergewicht und Tag. Ab 100 mg/kg Körpergewicht traten verminderte Gewichtszunahme, Lethargie während der ersten

4 Wochen und vereinzelt Salivation auf; in der 300 mg/kg Körpergewicht-Gruppe vereinzelt Tremor. Im Laufe der Versuchsdauer kam es zur Abschwächung der Symptomatik. An Affen wurde nach Gabe von 80 mg/kg Körpergewicht gelegentlich Tremor beobachtet; Hunde zeigten bereits nach 40 mg/kg Körpergewicht starke Krämpfe. Tachyphylaxie wurde beim Hund nicht beobachtet. Substanzbedingte pathologische Organveränderungen wurden in keiner der drei Studien festgestellt.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Studien zum mutagenen Potential liegen nicht vor. Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential von Trazodon wurden nur an Ratten durchgeführt und zeigten keine signifikante Zunahme von Neoplasmen.

d) Reproduktionstoxizität

Embryotoxische Wirkungen (Wachstumsretardierung, Embryoletalität) traten bei Ratten und Kaninchen nach Dosen von 100 - 150 mg/kg Körpergewicht und Tag auf. Teratogene Effekte wurden nicht beobachtet. Nachkommen von Ratten wiesen nach 300 mg/kg KG/Tag in der Peri-Postnatalperiode verminderte Geburtsgewichte auf. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde durch Dosierungen bis 150 mg/kg Körpergewicht und Tag nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-/Aluminiumfolie
Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten
Klinikpackungen mit 250 (5 x 50) und 1000 (10 x 100) Tabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMER

47533.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.11.2002 / 11.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig