

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRITTICO ® retard 150 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält: Trazodonhydrochlorid 150 mg.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Saccharose 84 mg pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß bis gelblichweiß, bikonvexe, ovale Tablette mit beidseitiger doppelter Bruchkerbe.

Die Tablette kann in 3 gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen mit oder ohne Angstkomponente oder Schlafstörungen

Trittico wird angewendet bei Erwachsenen (ab 18 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und Dauer der Behandlung ist je nach Art der Erkrankung und Schwere der Symptome vorzunehmen. TRITTICO ® retard 150 mg -Tabletten sind teilbar und ermöglichen daher eine individuelle Dosierung.

Hier gelten die Grundsätze, dass zwar bei einem Ansprechen des Patienten die Dosis so klein wie möglich zu halten ist, dass aber bei einem Nicht-Ansprechen der zur Verfügung stehende Dosierungsbereich auszunutzen ist.

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 (ambulanten) Dosis zur remissionsstabilisierenden Behandlung für 4 – 6 Monate weitergeführt werden.

Erwachsene

Die übliche Dosierung beträgt 150 – 300 mg Trazodon/Tag. Zu Beginn der Behandlung empfiehlt sich eine niedrige Initialdosis (50 – 100 mg/Tag) und eine graduelle Steigerung der Dosis.

Ist der gewünschte Erfolg eingetreten, kann die Dosis vorsichtig auf die nötige Erhaltungsdosis gesenkt werden.

Im ambulanten Bereich beträgt die Tagesmaximaldosis 400 mg, stationär 600 mg.

Kinder und Jugendliche

Trazodon wird aufgrund fehlender Daten über die Sicherheit nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Ältere Patienten

Zur Behandlung älterer Patienten ist meist eine niedrigere Dosierung (50 – 150 mg) ausreichend.

Bei sehr alten oder gebrechlichen Patienten beträgt die empfohlene Initialdosis 50 - 100 mg pro Tag, die entweder auf 2 Dosen aufgeteilt oder einmalig am Abend gegeben wird (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis kann schrittweise auf die oben beschriebene Dosierung für Erwachsene, unter ärztlicher Aufsicht, je nach Toleranz und Effizienz gesteigert werden.

Generell sollen Einzeldosen über 100 mg bei diesen Patienten vermieden werden.

Eine Tagesdosis von 300 mg soll nicht überschritten werden.

Leberfunktionsstörung

Trazodon wird intensiv über die Leber metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2) und wurde auch mit Lebertoxizität assoziiert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Daher ist bei Patienten mit Leberschäden, insbesondere bei schwerer Leberfunktionsstörung, Vorsicht geboten. Eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion ist in Betracht zu ziehen.

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, dennoch soll bei Patienten mit starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion Vorsicht geboten werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

TRITTICO ® retard 150 mg – Tabletten sind mit oder ohne einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend nicht alkoholischer Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen.

Die Tagesdosis soll entweder als Einmaldosis, vorzugsweise abends, oder in 2 Dosen aufgeteilt eingenommen werden, ggf. soll die höhere Teildosis am Abend verabreicht werden.

Bei älteren und empfindlichen Patienten und wenn die Dosis über 200 mg/Tag liegt, kann die Tagesdosis aufgeteilt werden. Beim Absetzen der Behandlung ist die Tagesdosis langsam zu vermindern.

Trittico ist als 75 mg und 150 mg retard Tabletten erhältlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Trazodon) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Alkoholvergiftung und Intoxikation mit Hypnotika,
akuter Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

Trazodon darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. In klinischen Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen, die mit Antidepressiva behandelt wurden, häufiger Suizidverhalten (Suizidversuche und Suizidplanung) und Feindseligkeit (im Wesentlichen Aggressivität, opponierendes Verhalten und Wut) beobachtet als unter Placebo. Darüber hinaus liegen keine Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen im Hinblick auf Wachstum, Reifung und kognitive und verhaltensbezogene Entwicklung vor.

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 Besserung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollen 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 sollen daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von

Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie soll 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 sollen unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Um das potenzielle Risiko für Suizidversuche zu reduzieren, soll insbesondere zu Beginn der Behandlung jeweils nur eine begrenzte Menge Trazodon verordnet werden. Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit Trazodon oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden.

Bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen werden eine vorsichtige Dosierung und regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen:

- Epilepsie, insbesondere sollen plötzliche Dosiserhöhungen oder – reduktionen vermieden werden
- Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, insbesondere in schweren Fällen
- Patienten mit Herzerkrankung, wie Angina pectoris, Überleitungsstörungen oder AV-Block unterschiedlichen Grades
- Hyperthyreose
- Miktionsstörungen wie Prostatahypertrophie
- Akutes Engwinkelglaukom, erhöhter Augeninnendruck

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

Leberfunktionsstörung

Bei Erkrankungen der Leber ist Trazodon mit Vorsicht anzuwenden. Bei Verschlechterungen der Leberfunktionsparameter und bei Auftreten von schweren hepatischen Nebenwirkungen, wie z.B. Ikterus u. hepatozelluläre Schädigungen, muss die Behandlung mit Trazodon unverzüglich beendet werden (s. Abschnitt 4.8).

Behandlung depressiver Syndrome im Verlauf schizophrener oder anderer psychotischen Erkrankungen

Die Verabreichung von Antidepressiva an Patienten mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Störungen kann möglicherweise eine Verschlechterung der psychotischen Symptome zur Folge haben. Paranoide Gedanken können sich verstärken. Unter der Behandlung mit Trazodon kann eine depressive Phase von

einer manisch-depressiven Psychose in eine manische Phase umschlagen. In diesem Fall muss die Behandlung mit Trazodon unverzüglich abgebrochen werden.

Serotonin-Syndrom/malignen neuroleptischen Syndrom

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen serotonerg wirksamen Substanzen wie anderen Antidepressiva (z. B. trizyklische Antidepressiva, Lithium, SSRI, SNRI und MAO-Hemmern) und Neuroleptika wurden Wechselwirkungen im Sinne eines Serotonin-Syndroms/malignen neuroleptischen Syndroms beschrieben (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 für weitere Informationen). 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. Fälle von malignem neuroleptischem Syndrom mit tödlichem Ausgang wurden bei gleichzeitiger Verabreichung mit Neuroleptika, bei denen dieses Syndrom eine bekannte mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung ist, beschrieben. Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom/malignes neuroleptisches Syndrom ist Trazodon sofort abzusetzen und ggf. eine intensiv-medizinische Behandlung einzuleiten.

Blutbildveränderung

Gelegentlich wurden unter der Therapie mit Trazodon Änderungen des Blutbildes beobachtet (Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie), bei Auftreten dieser Fälle ist die Behandlung unverzüglich zu beenden.

Da sich eine Agranulozytose klinisch in Form von Influenza-artigen Symptomen, Halsschmerzen und Fieber äußern kann, wird in diesen Fällen eine Kontrolle des Blutbildes empfohlen.

Hypotension

Bei mit Trazodon behandelten Patienten wurden Blutdruckabfall, sowie orthostatische Hypotonie und Synkopen beschrieben. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antihypertonika mit Trazodon muss die Dosis des Antihypertonikums möglicherweise reduziert werden.

Bei älteren Patienten kann es häufiger zu orthostatischer Hypotonie, Schläfrigkeit und anderen anticholinergen Effekten durch Trazodon kommen. Besondere Sorgfalt ist geboten durch potenziell additive Effekte bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln wie andere Psychopharmaka oder blutdrucksenkenden Mitteln sowie bei bestehenden Risikofaktoren wie Begleiterkrankungen, welche diese Reaktionen verschlimmern könnten. Es wird empfohlen, dass der Patient, respektive das Pflegepersonal, über das jeweilige Risikopotenzial informiert ist und entsprechende Effekte nach Beginn der Therapie, vor und nach ansteigender Dosis-Titration sorgfältig überwacht werden.

Schocktherapie

Die gleichzeitige Verabreichung einer Schocktherapie soll wegen fehlender Erfahrung vermieden werden.

Allgemeine Aufmerksamkeit

Die speziell zu Beginn manchmal auftretende Sedierung kann zu einer Beeinträchtigung der allgemeinen Aufmerksamkeit führen (siehe auch Abschnitt 4.7).

Beendigung der Therapie

Nach einer Behandlung mit Trazodon soll die Dosis schrittweise reduziert werden, bevor das Arzneimittel ganz abgesetzt wird. Dies gilt insbesondere nach längerfristiger Behandlung und soll das Auftreten von Entzugsserscheinungen minimieren, die sich in Übelkeit, Kopfschmerz und Unwohlsein äußern (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Abhängigkeit

Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass Trazodon suchterzeugende Eigenschaften besitzt.

Herzerkrankungen

Trazodon darf nur unter Berücksichtigung aller notwendigen Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen bzw. mit bestehender dekompensierter kardiovaskulärer Insuffizienz gegeben werden. Da QT-Intervall-Verlängerungen beobachtet wurden, ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit angeborenem langen QT-Syndrom, gleichzeitiger Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) bzw. sonstigen Risikofaktoren (z. B. Hypokaliämie, Bradykardie).

CYP3A4-Hemmer

Starke CYP3A4-Hemmer können einen Anstieg der Serumkonzentration von Trazodon verursachen (siehe Abschnitt 4.5 für weitere Informationen).

Priapismus

Wie auch andere Arzneimittel mit alpha-adrenolytischer Wirkung war Trazodon mit sehr seltenen Fällen von Priapismus verbunden. Patienten sollten deshalb darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei einer ungewöhnlich langanhaltenden und ggf. schmerzhaften Peniserektion unverzüglich ein Arzt aufzusuchen ist (siehe Abschnitt 4.8). Dieser lässt sich durch die intrakavernöse Injektion einer alpha-adrenergen Substanz wie Adrenalin oder Metaraminol behandeln. Allerdings liegen Berichte über Trazodon-induzierte Fälle von Priapismus vor, die eine operative Intervention erforderten oder zu einer bleibenden sexuellen Funktionsstörung führten. Bei Patienten, bei denen der Verdacht des Auftretens dieser Nebenwirkung entsteht, muss die Behandlung mit Trazodon unverzüglich beendet werden.

Beeinflussung von Urintests

Wenn Immunoassays für Drogen-Screening am Urin angewendet werden, könnte es aufgrund einer Kreuzreaktion des Trazodon-Metaboliten meta-Chlorophenylpiperazins (m-CPP) mit dem strukturell ähnlichen Methylenedioxyamphetamin (MDMA, Ecstasy) zu einem falschen positiven Ergebnis für Amphetamine führen. In diesem Fall, wird es empfohlen, Entscheidungen nicht ausschließlich auf ‚positiv angenommenen‘ Resultaten des Immunoassay Screenings basierend zu fällen, sondern eine Bestätigungsanalyse via Massenspektrometrie (MS) Techniken oder alternativ via Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) durchzuführen.

Trittico® retard 150 mg – Tabletten enthalten 84 mg Saccharose.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemein

Die sedierende Wirkung von Antipsychotika, Hypnotika, Sedativa, Anxiolytika und Antihistaminika kann verstärkt werden. In diesen Fällen wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Aufgrund von Wirkungen auf die Leber wird der Metabolismus von Antidepressiva durch orale Kontrazeptiva, Phenytoin, Carbamazepin und Barbiturate beschleunigt. Einige andere Antipsychotika und Cimetidin hemmen den Metabolismus von Antidepressiva.

Es wurden in Kombination mit anderen serotonerg wirksamen Substanzen, wie andere Antidepressiva (z.B. trizyklische Antidepressiva, SSRIs, SNRIs und MAO-Inhibitoren) und Neuroleptika, Wechselwirkungen in Form von Serotonin-Syndrom / malignen neuroleptischen Syndrom beschrieben (siehe Abschnitt 4.4. und 4.8).

CYP3A4-Hemmer

In-vitro-Studien zum Arzneimittel-Metabolismus weisen auf ein Potenzial für Wechselwirkungen bei Verabreichung von Trazodon mit starken CYP3A4-Hemmern wie Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir und Nefazodon hin. Es ist wahrscheinlich, dass starke CYP3A4-Hemmer einen deutlichen Anstieg der Trazodon-Plasmakonzentration bewirken können. In *In-vivo*-Studien an gesunden Probanden wurde bestätigt, dass Ritonavir in einer Dosis von 200 mg BID die Plasmakonzentration von Trazodon auf mehr als das Doppelte ansteigen ließ, wodurch es zu Schwindel, Übelkeit, Synkopen und Hypotonie kam.

Bei Anwendung von Trazodon mit einem starken CYP3A4-Hemmer soll eine Dosisreduktion von Trazodon in Betracht gezogen werden.

Allerdings soll die gleichzeitige Verabreichung von Trazodon mit starken CYP3A4-Hemmern so weit wie möglich vermieden werden.

Carbamazepin

Die gleichzeitige Verabreichung bewirkte eine Abnahme der Trazodon-Plasmakonzentration. Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin 400 mg pro Tag führte zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Trazodon und seinem aktiven Metaboliten m-Chlorophenylpiperazin um jeweils 76 % und 60 %. Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden, um zu bestimmen, ob eine Erhöhung der Trazodon-Dosis erforderlich ist.

Trizyklische Antidepressiva

Wegen möglicher Wechselwirkungen soll die gleichzeitige Verabreichung vermieden werden. Es besteht das Risiko für ein Serotonin-Syndrom und kardiovaskuläre Nebenwirkungen.

Fluoxetin

In seltenen Fällen wurde unter der Kombination aus Trazodon und Fluoxetin, einem CYP1A2/2D6-Hemmer, über Fälle von erhöhten Trazodon-Plasmaspiegeln und vermehrte Nebenwirkungen berichtet. Der Mechanismus dieser pharmakokinetischen Wechselwirkung wurde noch nicht vollständig aufgeklärt. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung (Serotonin-Syndrom) konnte nicht ausgeschlossen werden.

Monoaminoxidasehemmer

Gelegentlich wurde über mögliche Wechselwirkungen mit Monoaminoxidasehemmern berichtet. Da bei der Kombination von MAO-Hemmern mit Antidepressiva, die teilweise ähnliche pharmakologische Eigenschaften wie Trazodon haben (z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), schwere Nebenwirkungen aufgetreten sind, wird die Anwendung von Trazodon gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen von MAO-Hemmern nicht empfohlen. Ebenso wird von einer Verabreichung von MAO-Hemmern innerhalb von einer Woche nach Beendigung einer Behandlung mit Trazodon abgeraten.

Phenothiazine

Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenothiazinen, wie z. B. Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin und Perphenazin, wurden Fälle von schwerer orthostatischer Hypotonie beobachtet.

Anästhetika/Muskelrelaxanzien

Trazodonhydrochlorid kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien und volatilen Anästhetika verstärken, so dass in solchen Fällen Vorsicht geboten ist. Es wird vor geplanten Operationen ein Absetzen des Trazodons für einen Zeitraum, der klinisch möglich ist, empfohlen.

Alkohol

Trazodon verstärkt die sedierende Wirkung von Alkohol. Während einer Behandlung mit Trazodon soll auf den Konsum von Alkohol verzichtet werden.

Levodopa

Antidepressiva können den Metabolismus von Levodopa beschleunigen.

QT-Intervall verlängernde Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon mit Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika Klasse IA oder III, Antibiotika, Malaria-Mittel, Antihistaminika, Neuroleptika), kann das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Trazodon ist besondere Vorsicht geboten.

Antihypertensiva

Da Trazodon nur ein sehr schwacher Hemmer der Noradrenalin-Wiederaufnahme ist und die Blutdruckreaktion auf Tyramin nicht verändert, ist eine Beeinflussung der blutdrucksenkenden Wirkung von Guanethidin-artigen Substanzen unwahrscheinlich. Allerdings weisen Studien an Labortieren darauf hin, dass Trazodon den größten Teil der akuten Wirkungen von Clonidin hemmen kann. Bei anderen Arten von Antihypertonika ist an die Möglichkeit einer Wirkverstärkung zu denken, auch wenn keine klinischen Wechselwirkungen beschrieben wurden.

Hypericum perforatum

Bei Anwendung von Trazodon zusammen mit Präparaten, die *Hypericum perforatum* enthalten, kann es zu vermehrten Nebenwirkungen kommen.

Warfarin

Es liegen Berichte über eine Änderung der Prothrombinzeit bei Patienten vor, die Trazodon gemeinsam mit Warfarin erhielten, daher soll die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und Warfarin mit Vorsicht erfolgen und die Blutgerinnungswerte sollen sorgfältig kontrolliert werden.

Serotonin Syndrom / Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS):

Wechselwirkungen im Sinne eines Serotonin-Syndroms/malignen neuroleptischen Syndroms wurden bei gleichzeitiger Gabe von anderen serotonergen Wirkstoffen, z. B. Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika beschrieben. Maligne neuroleptische Syndrome mit tödlichem Ausgang wurden insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung von Neuroleptika berichtet, für die dieses Syndrom eine bekannte mögliche Nebenwirkung darstellt.

Phenytoin oder Digoxin

Die gleichzeitige Anwendung mit Trazodon kann zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Digoxin oder Phenytoin führen. Bei diesen Patienten ist eine Überwachung der Serumkonzentrationen zu erwägen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die vorhandenen Daten zu einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften (< 200) ergeben keine Hinweise auf Nebenwirkungen von Trazodon auf den Verlauf der Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen. Bisher sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

Tierexperimentelle Studien zeigen bei therapeutischen Dosen keine Hinweise auf eine direkte oder indirekte schädliche Wirkung im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Daten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium einer Schwangerschaft, das Risiko für das Auftreten einer primären pulmonalen Hypertonie bei Neugeborenen (PPHN, auch persistierende pulmonale Hypertonie genannt) erhöhen kann. Das beobachtete Risiko lag bei etwa 5 Fällen pro 1000 Schwangerschaften. In der Gesamtbevölkerung treten 1 bis 2 Fälle von PPHN pro 1000 Schwangerschaften auf.

Vorsicht ist geboten, wenn das Arzneimittel schwangeren Frauen verschrieben wird. Wird Trazodon bis zur Entbindung eingenommen, sind die Neugeborenen im Hinblick auf das Auftreten von Entzugssymptomen zu überwachen.

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 sind bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/abzustillen oder die Behandlung mit Trazodon fortzusetzen/abzusetzen, der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Trazodon-Behandlung für die Mutter gegeneinander abzuwägen.

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. Dies gilt im verstärkten Maß im Zusammenwirken mit Alkohol. Patienten sollten gewarnt werden, dass beim Lenken von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ein Risiko besteht, solange sie von Schläfrigkeit, Sedierung, Schwindel, Verwirrtheit oder verschwommenem Sehen betroffen sind.

4.8 Nebenwirkungen

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

Darüber hinaus wurden bei Patienten, die eine Trazodon-Therapie erhielten, die folgenden Symptome dokumentiert, von denen einige üblicherweise bei Fällen von unbehandelter Depression beschrieben werden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind:

Schläfrigkeit und Müdigkeit, insbesondere zu Behandlungsbeginn, Schwindel, Übelkeit, Mundtrockenheit.

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Blutdyskrasie (wie Agranulozytose, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Leukopenie, Panzytopenie und Anämie): in diesem Fall soll die Therapie mit Trazodon unverzüglich abgebrochen werden.
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyponatriämie ¹ , Gewichtsverlust, Anorexie, Appetitzunahme
Psychiatrische Erkrankungen	Suizidgedanken oder suizidales Verhalten ² , Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit, Orientierungsstörung, Manie, Angst, Nervosität, Agitiertheit (in sehr seltenen Fällen bis hin zum Delirium fortschreitend), Wahn, aggressive Reaktion, Halluzinationen, Alpträume, Libido vermindert, Entzugssyndrom,
Erkrankungen des Nervensystems	Serotoninsyndrom, Konvulsion, malignes neuroleptisches Syndrom, Schwindelgefühl, Vertigo, Kopfschmerz, Benommenheit ³ , Unruhe, Wachsamkeit vermindert, Tremor, Gedächtnisstörung, Myoklonus, expressive Aphasie, Parästhesie, Dystonie, Geschmack geändert,

¹ Bei symptomatischen Patienten muss der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus überwacht werden.

² Siehe auch Abschnitt 4.4.

³ Trazodon ist ein sedierendes Antidepressivum und Benommenheit, die manchmal in den ersten Behandlungstagen auftreten kann, verschwindet in der Regel unter fortgesetzter Behandlung.

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen	Herzrhythmusstörungen ⁴ (einschließlich Torsade de Pointes, Palpitationen, Extrasystolen, ventrikuläre Couplets, ventrikuläre Tachykardie), Bradykardie, Tachykardie, EKG anomal (QT verlaengert) ²
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie, Hypertonie, Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Verstopfte Nase, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspepsie, Magenschmerzen, Gastroenteritis, vermehrter Speichelfluss, paralytischer Ileus
Leber- und Gallenerkrankungen	hepatische Funktion anomal (einschließlich Ikterus und Leberzellschädigung) ⁵ , Cholestase intrahepatisch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in Extremitäten, Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Miktionsstörungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Priapismus (Siehe auch Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche, Ödem, Influenza-artige Symptome, Brustkorbschmerz, Fieber, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme
Augenerkrankungen	Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), Augenrötung

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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

⁴ Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Trazodon weniger kardiotoxisch ist als trizyklische Antidepressiva und klinische Studien weisen darauf hin, dass das Arzneimittel beim Menschen mit einem geringeren Risiko für Herzrhythmusstörungen verbunden sein könnte. Klinische Studien zu Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung weisen darauf hin, dass Trazodon bei einigen Patienten dieser Gruppe arrhythmogen sein kann. In diesem Fall soll die Therapie mit Trazodon unverzüglich abgebrochen werden

⁵ In seltenen Fällen wurden Nebenwirkungen auf die Leberfunktion beschrieben, die manchmal schwer ausgeprägt waren. Bei Auftreten derartiger Nebenwirkungen muss die Behandlung mit Trazodon unverzüglich beendet werden.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Merkmale einer Toxizität:

Die am häufigsten berichteten Reaktionen bei einer Überdosierung sind unter anderem Schläfrigkeit, 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 Überdosis auftreten.

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

Maßnahmen bei Überdosierung:

Es gibt kein spezifisches Antidot für Trazodon. Bei Erwachsenen, die mehr als 1 g Trazodon zu sich genommen haben, und bei Kindern, die mehr als 150 mg Trazodon zu sich genommen haben, kann Aktivkohle innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme 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 Einnahme mindestens 6 Stunden lang beobachtet werden (12 Stunden, wenn ein Präparat mit verlängerter 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 und 0,05 mg/kg bei Kindern) zu behandeln. Wenn die Anfälle durch diese Maßnahmen nicht eingedämmt werden können, kann Phenytoin als intravenöse Infusion verabreicht werden. Gegebenenfalls Sauerstoff verabreichen und den Säure-Basen-Haushalt und Metabolismusstörungen korrigieren.

Bei Hypotonie und starker Sedierung sollte die Therapie symptomatisch und unterstützend sein. Wenn eine schwere Hypotonie andauert, sollte die Behandlung mit inotropen Substanzen wie Dopamin oder Dobutamin in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidepressiva, andere Antidepressiva, Trazodon
ATC-Code: N06AX05

Trazodon zählt nach seiner chemischen Struktur zur Gruppe der Triazolopyridine und unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von allen anderen Antidepressiva.

Es stellt einerseits einen selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer dar, besitzt jedoch daneben noch einen ausgeprägten Antagonismus gegenüber 5HT₂-Rezeptoren und α -Adrenorezeptoren, aber praktisch keine anticholinerge Wirkung.

Dieses Wirkprofil scheint für eine Verstärkung der antidepressiven Wirkung besonders in den Bereichen Anxiolyse, Besserung von Schlafstörungen und Aufrechterhaltung der sexuellen Funktionen verantwortlich zu sein.

Im Tiermodell gibt es Hinweise auf einen analgetischen Effekt von Trazodon, der möglicherweise durch dessen Wirkung auf serotonerge Rezeptoren zustande kommt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Trazodon rasch und vollständig aus dem Gastrointestinal-Trakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme beträgt praktisch 100 %.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 89 – 95 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 4 Stunden nach postprandialer Einnahme der Retardtablette erzielt.

Biotransformation

Trazodon wird in der Leber weitgehend metabolisiert.

Elimination

Trazodon wird zum größten Teil, nämlich zu 70 %, über den Urin innerhalb von 96 Stunden ausgeschieden.

Bei älteren Menschen kann die Elimination verzögert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität: LD₅₀ von Trazodon oral lag bei 610 mg/kg bei der Maus, 486 mg/kg bei der Ratte und 560 mg/kg beim Kaninchen. Die beobachteten Effekte waren Sedierung, Salivation, palpebrale Ptosis und klonische Krämpfe.

Wiederholte Toxizität: Es wurden subchronische Studien an Ratten, Kaninchen und Hunden sowie chronische Studien an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Die oral verabreichten Dosen lagen zwischen 15 und 450 mg/kg/Tag bei der Ratte, zwischen 15 und 100 mg/kg/Tag beim Kaninchen, zwischen 3 und 100 mg/kg/Tag beim Hund und zwischen 20 und 80 mg/kg/Tag beim Affen. Bei Ratten verursachte die Behandlung eine Hypertrophie der Hepatozyten und des glattes endoplasmatischen Retikulums, was eine Hepatomegalie infolge eines Detoxikationsmechanismus zur Folge hat und die nicht als pathologischer Vorfall ausgewertet werden kann. Ferner verursachten die letalen Dosen auch Effekte, die bereits in Studien zur akuten Toxizität beobachtet werden konnten. Der relevante NOEL (No Observed Adverse Effect Level) betrug 30 mg/kg/Tag. Bei Kaninchen wurden nur mit einem relativen NOEL von 50 mg/kg/Tag sedative Effekte auf das ZNS beobachtet. Bei Hunden verstärkten sich bei wiederholten Dosen Symptome, die bereits bei akuter Intoxikation beobachtet wurden. Der entsprechende NOEL betrug 10 mg/kg/Tag. Affen schienen resistenter zu sein als Hunde: sie zeigten nur pharmakodynamische Störungen. Der NOEL betrug 20 mg/kg/Tag.

Reproduktionstoxizität. Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten bis zu einer Dosis von 300 mg/kg/Tag beobachtet. Teratogenitätsstudien an Ratten zeigten erhöhte embryoletale Wirkungen nur bei Dosen, die toxisch für den mütterlichen Organismus (300-450 mg/kg/Tag) sind. Embryoletale Auswirkungen und seltene Fälle von kongenitalen Anomalien wurden beim Kaninchen nur bei Dosen, die toxisch für die Mütter sind (150-450 mg/kg/Tag), beobachtet.

Das Fehlen von direkten Wirkungen auf den Embryo wird bei Ratten durch Studien über den Übertritt von Trazodon in die Plazenta in Ratten bestätigt:

In den embryonalen Geweben und in der amniotischen Flüssigkeit wurde nur eine vernachlässigbare Wirkstoffkonzentration beobachtet. Peri- und postnatale Studien bei Ratten zeigten reduzierte Körpergewichtszunahme der Jungtiere bei Dosen von mehr als 30 mg/kg/Tag.

Mutagenität: *In-vitro*-Mutagenitätstests (in Bakterienzellen, in V77-Zellen des chinesischen Hamsters, in murinen Lymphomzellen, chromosomale Aberrationen in CHO, CHL / IU-Zellen und menschlichen Lymphozyten) und *in vivo*

Mutagenitätstests (von Mikronukleus in Maus und Analyse der chromosomalen Metaphase in der Ratte) zeigten keine mutagene Wirkung.

Das karzinogene Potenzial: Studien an Mäusen und Ratten ergaben kein potenzielles Tumorrisiko.

Antigenität: Trazodon erwies sich als frei von antigener Wirkung.

Kardiotoxizität: Kardiovaskuläre Wirkungen wurden bei Ratten, Meerschweinchen, Katzen und Hunden untersucht. Dosen, die nicht hypotensiv waren, verursachten keine Änderungen des EKG.

Hormonale Wirkungen: Einzeldosen von mehr als 20 mg/kg, welche weiblichen Ratten intraperitoneal verabreicht wurden, verursachten eine leichte Erhöhung von Prolaktin. Dieser Effekt verschwand mit chronischer Verabreichung in der Ernährung.

Arzneimittelabhängigkeit. Zwei Studien an Ratten schlossen jedes Abhängigkeitspotenzial des Arzneimittels aus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose, Polyvinylpyrrolidon, Carnaubawachs, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/Al-PVC) zu 20 und 60 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Angelini Pharma Österreich GmbH
Brigittenauer Lände 50-54
A-1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23301

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.10.2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.