1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trazodon Glenmark 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält Trazodon als 100 mg Trazodonhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tabletten mit einer Bruchkerbe, mit einem Durchmesser von 9,52 mm, mit der Prägung „IT“ und „II“ (jeweils auf einer Tablettenhälfte) auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Initial 150 mg/Tag aufgeteilt in mehrere Teildosen nach dem Essen oder als tägliche Einmalgabe vor dem Schlafengehen.

Diese Dosis kann schrittweise, z. B. alle 3 - 4 Tage um jeweils 50 mg, bis zu einer Höchstdosis von 300 mg/Tag, entweder als tägliche Einmalgabe oder aufgeteilt in mehrere Teildosen, erhöht werden. Wird die Tagesdosis in mehrere Teildosen aufgeteilt, so ist der größte Teil der Tagesdosis vor dem Schlafengehen einzunehmen. Bei stationär behandelten Patienten kann die Dosis weiter bis auf 600 mg/Tag, aufgeteilt in mehrere Teildosen, gesteigert werden.

Nach Erreichen einer wirksamen Dosis zeigt sich ein klinisches Ansprechen in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen.

Bei Nichtansprechen kann die Dosis bis zur empfohlenen Höchstdosis gesteigert werden.

Wenn danach ein klinisches Ansprechen innerhalb von zwei bis vier Wochen immer noch ausbleibt, sollte die Therapie abgesetzt werden.

Nach Erreichen eines zufriedenstellenden klinischen Ansprechens sollte die Dosis mindestens vier Wochen lang beibehalten werden. Danach kann die Dosis im Allgemeinen je nach dem therapeutischen Ansprechen schrittweise verringert werden. Die Behandlung sollte mit der niedrigsten wirksamen Dosis fortgesetzt werden, wobei die Notwendigkeit der Fortsetzung der Erhaltungstherapie in regelmäßigen Abständen überprüft werden sollte.

Grundsätzlich ist es vorzuziehen, die Therapie mit einem Antidepressivum so lange fortzusetzen, bis der Patient vier bis sechs Monate lang beschwerdefrei war.

Zur Verhinderung von Absetzsymptomen sollte ein abruptes Absetzen der Behandlung vermieden werden. Am Ende der Behandlung sollte die Dosis schrittweise verringert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren oder geschwächten Patienten reduziert sich die empfohlene Anfangsdosis auf 100 mg/Tag, die entweder aufgeteilt in mehreren Teildosen oder als Einmalgabe vor dem Schlafengehen eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.4). Diese kann, wie für Erwachsene beschrieben, je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erhöht werden. In der Regel sollten Einzeldosen von mehr als 100 mg bei diesen Patienten vermieden werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine Tagesdosis von über 300 mg überschritten wird.

Leberfunktionsstörungen
Trazodon wird umfassend über die 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 Leberfunktionsstörungen, insbesondere solchen mit einer schweren Leberfunktionsstörung, verordnet wird. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion kann in Erwägung gezogen werden.

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

Kinder und Jugendliche
Trazodon Glenmark 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).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Eine Verringerung der Nebenwirkungen kann erreicht werden, wenn Trazodon Glenmark nach einer Mahlzeit eingenommen wird.

Trazodon Glenmark sollte mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

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

Ältere Patienten
Ältere Patienten zeigen häufiger eine orthostatische Hypotonie, Somnolenz und andere anticholinerge Wirkungen von Trazodon.

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 die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen 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 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.

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von anderen serotonergen Wirkstoffen wie anderen Antidepressiva (z. B. trizyklische Antidepressiva, SSRIs, SNRIs, Tryptophan und MAO-Hemmer), Triptanen und Neuroleptika wurden Wechselwirkungen im Sinne des Serotoninsyndroms / malignen neuroleptischen Syndroms berichtet. Es wurde über Fälle des malignen neuroleptischen Syndroms mit tödlichem Ausgang bei gleichzeitiger Anwendung von Neuroleptika, für die dieses Syndrom eine bekannte mögliche Nebenwirkung ist, berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8 für weitere Informationen). Die Behandlung mit Trazodon muss sofort beendet werden und eine unterstützende symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon Glenmark mit Opioiden (z. B. Buprenorphin) kann zu einem Serotoninsyndrom, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, 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.

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

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

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 Wirkungen bei der Gabe von Begleitmedikationen wie anderen Psychopharmaka oder Antihypertensiva oder beim Vorliegen von Risikofaktoren wie Komorbiditäten, welche 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.

Nach der Therapie mit Trazodon Glenmark, vor allem über einen längeren Zeitraum, wird eine schrittweise Dosisverringerung bis zum Absetzen empfohlen, um das Auftreten eines Absetzsyndroms mit Agitiertheit, Schlafstörungen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Unwohlsein möglichst zu vermeiden.

Unter Trazodon wurde über Verlängerungen des QT-Intervalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten bei der Verordnung von Trazodon Glenmark 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). Bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich derjenigen mit einer Verlängerung des QT-Intervalls ist Vorsicht geboten.

Starke CYP3A4-Inhibitoren können zu Anstiegen der Trazodonspiegel im Serum führen. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5.

Unter Trazodon trat Priapismus auf. Dieser kann durch eine intrakavernöse Injektion eines alpha-adrenergen Arzneimittels 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 Glenmark sofort abzusetzen.

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.

Natrium
Dieses Arzneimittel 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 Glenmark 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 sowie durch einige andere Antipsychotika gehemmt.

CYP3A4-Inhibitoren
In-vitro-Studien zum Metabolismus von Arzneimitteln weisen auf potenzielle Wechselwirkungen hin, wenn Trazodon zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Indinavir und Nefazodon eingenommen wird. Wahrscheinlich können starke CYP3A4-Inhibitoren zu einem erheblichen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Trazodon führen. In *In-vivo*-Studien an gesunden Probanden wurde bestätigt, dass die Gabe von zweimal täglich 200 mg Ritonavir die Plasmaspiegel von Trazodon um mehr als das Zweifache erhöhte, was zu Übelkeit, Synkopen und Hypotonie führte. Wenn Trazodon zusammen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor eingenommen wird, sollte eine niedrigere

Dosierung von Trazodon erwogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und starken CYP3A4-Inhibitoren sollte jedoch möglichst vermieden werden.

Carbamazepin
Carbamazepin führte bei gleichzeitiger Anwendung zu niedrigeren 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 bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin die Trazodon-Dosis erhöht werden muss.

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

Fluoxetin
In seltenen Fällen wurden erhöhte Plasmaspiegel von Trazodon und Nebenwirkungen berichtet, wenn Trazodon zusammen mit dem CYP1A2/-2D6-Inhibitor Fluoxetin angewendet wurde. Der einer möglichen pharmakokinetischen Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung (Serotoninsyndrom) ließ sich nicht ausschließen.

Monoaminoxidase-Hemmer
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 und Muskelrelaxanzien
Trazodon kann die Wirkungen 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 die Metabolisierung von Levodopa beschleunigen.

Sonstige
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.

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.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Trazodon und Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, kann es häufiger zu Nebenwirkungen kommen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Trazodon und Digoxin oder Phenytoin kann zu einem erhöhten Serumspiegel von Digoxin bzw. Phenytoin führen. Bei diesen Patienten sollte die Überwachung des Serumspiegels erwogen 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 Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Trazodon Glenmark im ersten Trimenon vermieden werden.

Wird Trazodon Glenmark 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 ob die Behandlung mit Trazodon Glenmark fortzusetzen/ abzusetzen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Trazodon hat geringen oder 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 Risiken bestehen, so lange sie nicht sicher sind, dass sie nicht von Benommenheit, Sedierung, Schwindel, Verwirrtheitszuständen 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 Symptome wurden bei Patienten, die Trazodon erhielten, ebenfalls verzeichnet:

MedDRA-Systemorganklasse	**Häufigkeit nicht bekannt (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[4], Gewichtsverlust, Anorexie, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen	Suizidgedanken oder suizidales Verhalten[5], Verwirrtheitszustand, Schlaflosigkeit, Orientierungsstörung, Manie, Angst, Nervosität, Agitiertheit (sehr vereinzelt Verschlimmerung bis hin zum Delirium), Wahn, aggressive Reaktion, Halluzinationen, Albträume, verminderte Libido, Absetzsyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Serotoninsyndrom, Konvulsionen, malignes neuroleptisches Syndrom, Schwindel, Vertigo, Kopfschmerzen, Benommenheit[6], Somnolenz, Sedierung, Ataxie, Unruhe, verminderte Wachsamkeit, Tremor, verschwommenes Sehen, Gedächtnisstörung, Myoklonus, expressive Aphasie, Parästhesie, Dystonie, geänderter Geschmack
Herzerkrankungen	Herzrhythmusstörungen[7] (einschließlich Torsade de pointes, Palpitationen, vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen, ventrikuläre Couplets, ventrikuläre Tachykardie), Bradykardie, Tachykardie, EKG-Anomalien (QT-Verlängerung)[5]
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)[8], intrahepatische Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag, Pruritus, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Miktionsstörungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Priapismus[9]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche, Ödem, Influenza-artige Symptome, Ermüdung, Brustkorbschmerzen, Fieber
Untersuchungen	Erhöhte Leberenzyme

[4] Bei symptomatischen Patienten sollte der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus überwacht werden.
[5] Siehe auch Abschnitt 4.4.
[6] 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.
[7] Klinische Studien an Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen weisen darauf hin, dass bei dieser Patientengruppe unter Trazodon in manchen Fällen arrhythmogene Effekte auftreten können.
[8] Nebenwirkungen auf die Leberfunktion, die manchmal stark ausgeprägt sein können, wurden selten berichtet. Sollte es zu solchen Wirkungen kommen, dann sollte Trazodon sofort abgesetzt werden.
[9] 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 über das
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: 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 nach der Überdosierung oder auch später 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 Wirkstoff-freisetzung 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 erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Psychoanaleptika; Antidepressiva; andere Antidepressiva, ATC-Code: N06AX05

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

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium//Aluminium-, PVC/PVdC//Aluminium- und PVC//Aluminium-Blisterpackungen / perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Packungsgrößen
Blisterpackungen mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60 oder 100 Tabletten

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 56 x 1 Tablette

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

97932.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
25. Mai 2018

Datum der Verlängerung der Zulassung
26. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig