

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trazodon hydrochloride Accord 50 mg, tabletten
Trazodon hydrochloride Accord 100 mg, tabletten
Trazodon hydrochloride Accord 150 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg trazodonhydrochloride.
Elke tablet bevat 100 mg trazodonhydrochloride.
Elke tablet bevat 150 mg trazodonhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Trazodon hydrochloride Accord 50 mg: Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe tabletten zonder filmomhulling met een diameter van 7,14 mm, met de opdruk 'IT' en 'I' aan weerszijden van de breukstreep aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.
De breukstreep dient niet om de tablet te breken..

Trazodon hydrochloride Accord 100 mg: Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe tabletten zonder filmomhulling met een diameter van 9,52 mm, met de opdruk 'IT' en 'II' aan weerszijden van de breukstreep aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Trazodon hydrochloride Accord 150 mg: Witte tot gebroken witte ovale, platte tabletten met schuin aflopende randen zonder filmomhulling, 16,90 mm lang en 8,40 mm breed, met de opdruk 'IT' en 'III' aan weerszijden van de breukstreep aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Trazodon hydrochloride Accord is geïndiceerd voor ernstige depressieve episodes.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

a) Volwassenen:

De aanvangsdosering is 150 mg per dag, verdeeld over meerdere giften en na maaltijden, of als één enkele dosis voor het slapen gaan.

De dosis kan elke 3 tot 4 dagen met 50 mg per dag (bij voorkeur voor het slapen gaan) worden verhoogd tot een optimaal therapeutisch effect is bereikt. De dosering mag worden opgebouwd tot een dosis van 300 mg per dag, verdeeld over meerdere giften en na maaltijden, of als één enkele dosis voor

het slapen gaan. Bij toediening verdeeld over meerdere giften moet het grootste deel van de verdeelde dosis voor het slapen gaan worden ingenomen.

Bij ziekenhuispatienten mag de maximale dagelijkse dosering geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 600 mg per dag, toegediend verdeeld over meerdere giften.

Klinische respons is meestal zichtbaar binnen twee tot vier weken na het bereiken van een werkzame dosering. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Indien hierna geen respons volgt moet de behandeling na twee tot vier weken worden gestaakt.

Patiënten dienen te worden onderhouden op de laagste werkzame dosis en periodiek opnieuw beoordeeld te worden om te bepalen of het nog noodzakelijk is de onderhoudsbehandeling voort te zetten. In het algemeen wordt aangeraden om de behandeling met een antidepressivum voort te zetten totdat de patiënt vier tot zes maanden symptoomvrij is.

Om ontwenningssverschijnselen te voorkomen, moet abrupte stopzetting van de behandeling worden vermeden. Aan het einde van de behandeling moet de dosis langzaam worden opgebouwd.

b) Ouderen:

Voor oudere of zwakke patiënten wordt de aanbevolen aanvangsdosering verlaagd tot 100 mg per dag, toegediend verdeeld over meerdere giften of als één enkele dosering voor het slapen gaan (zie rubriek 4.4). Dit mag, onder toezicht, geleidelijk worden verhoogd, afhankelijk van de werkzaamheid en verdraagbaarheid. In het algemeen moeten enkelvoudige doses van boven de 100 mg worden vermeden bij deze patiënten. Het is onwaarschijnlijk dat een dagelijkse dosering van 300 mg wordt overschreden.

Pediatrie patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Trazodon hydrochloride Accord bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar is nog niet aangetoond, daarom wordt Trazodon hydrochloride Accord niet aanbevolen voor gebruik in deze leeftijdsgroep.

Leverinsufficiëntie:

Trazodon hydrochloride Accord ondergaat uitgebreid levermetabolisme (zie rubriek 5.2) en wordt ook in verband gebracht met levertoxiciteit (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Daarom moet extra voorzichtigheid in acht genomen worden bij het voorschrijven aan patiënten met lever insufficiëntie, vooral in gevallen van ernstige leverinsufficiëntie. Periodieke controle van de leverfunctie moet worden overwogen.

Nierinsufficiëntie:

Aanpassing van de dosis is meestal niet noodzakelijk, maar voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het voorschrijven aan patiënten met nier insufficiëntie (zie ook rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Een vermindering van de bijwerkingen (toename resorptie en afname in piek-plasmaconcentratie) kan worden bereikt door Trazodon hydrochloride Accord na de maaltijd in te nemen.

Trazodon hydrochloride Accord dient met een glas water te worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Alcoholintoxicatie en intoxicatie met hypnotica.
- Acuut myocardinfarct.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcidedegerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

De behandeling met deze geneesmiddelen dient, met name aan het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen, gepaard te gaan met nauwkeurige supervisie van patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Om het mogelijke risico van zelfmoordpogingen tot een minimum te beperken, vooral in het begin van de behandeling, mogen telkens slechts beperkte hoeveelheden Trazodon hydrochloride Accord worden voorgeschreven.

Bij patiënten met de volgende aandoeningen is een nauwgezette dosering en regelmatige controle aanbevolen:

- Epilepsie, vooral plotselinge dosisverhogingen en –verlagingen moeten worden vermeden
- Patiënten met lever- of nierinsufficiëntie, vooral indien ernstig
- Patiënten met een hart- of vasculaire aandoening, zoals cardiovasculaire insufficiëntie, angina pectoris, geleidingsstoornissen of verschillende graden van AV-blok, aritmieën, recent myocardinfarct, aangeboren lange QT-syndroom of bradycardie.
- Hyperthyreoïdie.
- Mictiestoornissen, zoals prostaathypertrofie, hoewel geen problemen verwacht worden omdat Trazodon hydrochloride Accord slechts een licht anticholinerg effect heeft.
- Acut nauwekamerhoekglaucoom of verhoogde intraoculaire druk, hoewel geen belangrijke veranderingen verwacht worden omdat Trazodon hydrochloride Accord slechts een licht anticholinerg effect heeft.
- Patiënten met hypokaliëmie of hypomagnesiëmie. Deze elektrolytenstoornissen verhogen het risico op maligne aritmieën en dienen gecorrigeerd te worden alvorens de behandeling met trazodon wordt gestart.

Leverinsufficiëntie

Ernstige lever insufficiëntie met mogelijk fatale afloop zijn gemeld in verband met het gebruik van trazodon (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnstrueerd om symptomen zoals asthenie, anorexia, misselijkheid, braken, buikpijn of icterus onmiddellijk aan een arts te melden. In dat geval moeten er onmiddellijk klinische onderzoeken en een biologische evaluatie van de leverfunctie worden uitgevoerd en moet overwogen worden de behandeling met trazodon stop te zetten. Als bij een patiënt geelzucht optreedt, moet de behandeling met trazodon worden gestaakt.

De toediening van antidepressiva aan patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen kan leiden tot een verergering van de psychotische symptomen. Paranoïde gedachten kunnen sterker worden. Tijdens de behandeling met Trazodon hydrochloride Accord kan een depressieve fase veranderen van manisch-depressieve psychose in een manische fase. Wanneer dit zich voordoet, moet Trazodon hydrochloride Accord worden gestaakt.

Wanneer geelzucht optreedt, dient de behandeling met Trazodon hydrochloride Accord te worden gestaakt.

Serotoninesyndroom

Interacties in aangaande van serotoninesyndroom (een mogelijk levensbedreigende aandoening)/maligne neurolepticasyndroom zijn beschreven in geval van gelijktijdig gebruik van andere serotonerg-werkende stoffen, zoals andere antidepressiva (bijv. tricyclische antidepressiva, SSRI's, SNRI's, tryptofaan en MAO-remmers) triptanen en neuroleptica. Maligne neuroleptische syndromen met fatale afloop zijn gemeld in gevallen van gelijktijdige toediening met neuroleptica, waarvan dit syndroom een bekende mogelijke bijwerking is (zie rubrieken 4.5 en 4.8). De behandeling met trazodon moet onmiddellijk worden stopgezet en ondersteunende symptomatische behandeling moet worden gestart.

Gelijktijdige toediening van Trazodon hydrochloride Accord met **buprenorfine kan resulteren in het serotoninesyndroom (zie rubriek 4.5)**.

Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge geneesmiddelen klinisch noodzakelijk is, wordt zorgvuldige monitoring van de patiënt aanbevolen, met name aan het begin van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Symptomen van het serotoninesyndroom kunnen onder andere zijn: veranderingen in de mentale gesteldheid, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen. Bij een vermoeden van het serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Agranulocytose

Aangezien agranulocytose zich klinisch kan uiten met griepachtige symptomen, keelpijn en koorts, is in deze gevallen een hematologische controle aanbevolen.

Hypotensie, waaronder orthostatische hypotensie en syncope, is gemeld bij patiënten die Trazodon hydrochloride Accord kregen. Bij gelijktijdige toediening van een antihypertensivum en Trazodon hydrochloride Accord kan een dosisverlaging van het antihypertensivum nodig zijn.

Ouderen

Oudere patiënten kunnen vaker last hebben van orthostatische hypotensie, slaperigheid en andere anticholinerge effecten van trazodon. Potentiële, additionele effecten bij gelijktijdig gebruik van medicatie zoals andere psychotrope of bloeddrukverlagende middelen, of wanneer andere risicofactoren aanwezig zijn zoals comorbiditeit, welke deze reacties kunnen verergeren, dienen nauwkeurig overwogen te worden. Het wordt aanbevolen om de patiënt of zorgverlener te informeren over deze mogelijke reacties en om de patiënt hierop nauwkeurig te controleren na de start van de therapie, voorafgaand aan en na verhoging van de dosis.

Na een, vooral langdurige, behandeling met Trazodon hydrochloride Accord, wordt een geleidelijke dosisafbouw tot volledige stopzetting aanbevolen om de ontwenningverschijnselen, gekenmerkt door misselijkheid, hoofdpijn en malaise tot een minimum te beperken.

QT-verlenging

Gevalen van verlengd QT-interval bij het gebruik van trazodon zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Trazodon hydrochloride Accord met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, zoals Klasse IA en III antiaritmica, antipsychotica (bijvoorbeeld fenothiazinederivaten, pimozide, haloperidol), tricyclische antidepressiva, bepaalde antibiotica (bijvoorbeeld sparfloxacine, moxifloxacine, erythromycine IV, pentamidine, behandelingen tegen malaria in het bijzonder halofantrine), bepaalde antihistaminica

(astemizol, mizolastine). Trazodon dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen, waaronder aandoeningen die verband houden met verlenging van het QT-interval.

Krachtige CYP3A4-remmers kunnen de trazodonconcentraties in het serum verhogen. Zie rubriek 4.5 voor aanvullende informatie.

Priapisme

Zoals met andere geneesmiddelen met een alfa-adrenolytische werking werd trazodon geassocieerd met priapisme. Dit kan worden behandeld met een intracaverneuze injectie van een alfa- adrenerg middel zoals adrenaline of metaraminol. Er zijn echter meldingen van gevallen van trazodongeïnduceerd priapisme die een chirurgische ingreep vereisten of leidden tot permanente seksuele disfunctie. Wanneer deze vermoedelijke bijwerking optreedt, moet Trazodon hydrochloride Accord onmiddellijk worden gestaakt.

Bijwerkingen kunnen vaker voorkomen wanneer Trazodon hydrochloride Accord wordt toegediend samen met preparaten die *Hypericum perforatum* bevatten.

Pediatrische patiënten

Trazodon mag niet worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 18 jaar. Suïcidaal gerelateerd gedrag (zelfmoordpoging en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie, oppositioneel gedrag en woede) werden vaker waargenomen in klinische studies bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Daarnaast ontbreken langetermijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Hulpstoffen waarschuwing:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemeen:

De sedatieve effecten van antipsychotica, hypnotica, sedativa, anxiolytica en antihistaminica kunnen worden versterkt; in dergelijke gevallen is een dosisverlaging aanbevolen.

Hepatische effecten van orale contraceptiva, fenytoïne, carbamazepine en barbituraten versnellen het metabolisme van antidepressiva. Cimetidine en sommige andere antipsychotica remmen het metabolisme van antidepressiva.

CYP3A4-remmers:

Studies ter onderzoek van de geneesmiddelmetabolisatie in vitro zijn indicatief dat er geneesmiddelinteracties kunnen optreden wanneer Trazodon hydrochloride Accord toegediend wordt met krachtige CYP3A4-inhibitoren zoals erytromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir en nefazodon. Het is waarschijnlijk dat krachtige CYP3A4-inhibitoren kunnen leiden tot substantiële toenames van de plasmaconcentraties van trazodon. *In vivo* studies bij gezonde vrijwilligers hebben bevestigd dat een dosis van 200 mg ritonavir tweemaal daags de plasmaconcentraties van Trazodon hydrochloride Accord meer dan verdubbelde, met misselijkheid, syncope en hypotensie tot gevolg. Wanneer Trazodon hydrochloride Accord wordt gebruikt samen met een krachtige CYP3A4-inhibitor, dient een lagere dosis van Trazodon hydrochloride Accord te worden overwogen. De gelijktijdige toediening van Trazodon hydrochloride Accord en krachtige CYP3A4-remmers moet indien mogelijk echter worden vermeden.

Carbamazepine:

Gelijktijdige toediening verlaagt de plasmaconcentraties van trazodon. Gelijktijdig gebruik van carbamazepine 400 mg per dag leidde tot een daling van de plasmaconcentraties van Trazodon hydrochloride Accord en zijn actieve metaboliet m-chloorfenylpiperazine met respectievelijk 76% en

60%. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd om te kunnen vaststellen of een dosisverhoging van Trazodon hydrochloride Accord nodig is.

Tricyclische antidepressiva:

Gelijktijdige toediening moet worden vermeden omwille van het interactierisico. Het serotoninesyndroom en cardiovasculaire bijwerkingen kunnen optreden.

Fluoxetine:

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van verhoogde concentraties van Trazodon hydrochloride Accord in het plasma en van bijwerkingen bij combinatie van Trazodon hydrochloride Accord met fluoxetine, een CYP1A2/2D6-remmer. Het onderliggende mechanisme van de farmacokinetische interactie is niet volledig duidelijk. Een farmacodynamische interactie (serotoninesyndroom) kan niet worden uitgesloten.

Monoamineoxidaseremmers:

Mogelijke interacties met monoamineoxidaseremmers werden af en toe gemeld. Ondanks dat sommige artsen ze gelijktijdig geven, wordt het gelijktijdige gebruik van Trazodon hydrochloride Accord en MAO-remmers, of binnen twee weken na stopzetting van deze stoffen, niet aanbevolen. De toediening van MAO-remmers binnen een week na stopzetting van de behandeling met Trazodon hydrochloride Accord wordt ook niet aanbevolen.

Fenothiazinen:

Ernstige orthostatische hypotensie werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik van fenothiazinen zoals bijv. chloorpromazine, flufenazine, levomepromazine, perfenazine.

Anesthetica/spierverslappers:

Trazodon hydrochloride Accord kan de effecten van spierverslappers en vluchtige anesthetica versterken; in dergelijke gevallen is voorzichtigheid geboden.

Alcohol:

Trazodon hydrochloride Accord versterkt de sedatieve effecten van alcohol. Alcohol moet worden vermeden tijdens de behandeling met Trazodon hydrochloride Accord.

Levodopa:

Antidepressiva kunnen het metabolisme van levodopa versnellen.

Buprenorfine/naloxon:

Bij gelijktijdig gebruik met **buprenorfine** moet Trazodon hydrochloride Accord met voorzichtigheid worden gebruikt, **omdat het risico op het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, dan vergroot is (zie rubriek 4.4).**

Overige:

Gelijktijdig gebruik van Trazodon hydrochloride Accord met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kan het risico van ventriculaire aritmieën, waaronder Torsade de Pointes, verhogen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Trazodon hydrochloride Accord.

Antihypertensiva:

Aangezien Trazodon hydrochloride Accord slechts een zeer zwakke noradrenaline-heropnameremmer is en de bloeddrukrespons op tyramine niet wijzigt, is interferentie met de hypotensieve werking van guanethidineachtige verbindingen onwaarschijnlijk. Studies bij laboratoriumdieren suggereren echter dat Trazodon hydrochloride Accord de acute acties van clonidine grotendeels kan remmen. Bij andere soorten antihypertensiva dient rekening te worden gehouden met een mogelijke versterking van de werking, hoewel geen klinische interacties werden gemeld.

Sint-janskruid:

Bijwerkingen kunnen frequenter optreden wanneer Trazodon hydrochloride Accord gelijktijdig

wordt toegediend met preparaten die *Hypericum perforatum* bevatten.

Warfarine:

Er zijn veranderingen in protrombinetijd gemeld bij patiënten die gelijktijdig trazodon en warfarine kregen.

Digoxine en fenytoïne:

Gelijktijdig gebruik met Trazodon hydrochloride Accord kan de serumconcentraties van digoxine en fenytoïne verhogen. Bij deze patiënten moet een controle van de serumconcentraties worden overwogen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Trazodon mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de arts dit van essentieel belang acht.

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte hoeveelheden gegevens (minder dan 200 zwangerschappen) over het gebruik van trazodon bij zwangere vrouwen. Gegevens over blootgestelde zwangerschappen duiden niet op ongewenste effecten van trazodon op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Er zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Het veilige gebruik van Trazodon hydrochloride Accord tijdens de zwangerschap is niet aangetoond. Dierstudies geven geen indicatie voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling in therapeutische doses (zie ook rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel kan men het beste het gebruik van trazodon tijdens de zwangerschap vermijden. Wanneer trazodon tot de bevalling wordt toegediend, moeten pasgeborenen worden gecontroleerd op ontweningsverschijnselen.

Borstvoeding

Beperkte gegevens geven aan dat de uitscheiding van Trazodon hydrochloride Accord in de moedermelk laag is, maar dat de hoeveelheid van de actieve metaboliet onbekend is. Gezien de geringe gegevens, moet een beslissing om de borstvoeding te continueren / discontinueren of om de therapie met Trazodon hydrochloride Accord te continueren / discontinueren worden overwogen, rekening houdend met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie met Trazodon hydrochloride Accord voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten werden bij hoge doses trazodon effecten waargenomen op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Trazodon heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de mogelijke effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen totdat ze zeker weten dat ze geen last hebben van sufheid, sedatie, duizeligheid, verwardheid of wazig zien.

4.8. Bijwerkingen

Er zijn gevallen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag gemeld tijdens de behandeling met Trazodon hydrochloride Accord of kort na stopzetten van de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Sommige van de gemelde bijwerkingen zijn ook vaak gemelde symptomen van onbehandelde depressie, bijv. geremdheid, droge mond, obstipatie, tremor en duizeligheid. De frequentie wordt gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| MedDRA Systeem/Orgaanklassen | Frequentie |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zelden: bloeddyscrasieën, inclusief agranulocytose, thrombocytopenie, eosinofilie, leukopenie en anemie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Vaak: Allergische reacties |
| Endocriene aandoeningen | Niet bekend: Syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Vaak: Gewichtstoename, anorexie en verhoogde eetlust Soms: Gewichtsverlies Niet bekend: Hyponatriëmie ¹ |
| Psychische stoornissen | Zeer vaak: Zenuwachtigheid Vaak: Expressieve afasie, verwardheid, desoriëntatie, manie, agitatie (heel soms overgaand in delirium), agressieve uitbarstingen, hallucinaties Niet bekend: Verergerende wanen, geremdheid, angst, zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag ² , slapeloosheid, nachtmerries, ontwenningssyndroom |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak: Duizeligheid, slaperigheid ³ Vaak: Tinnitus, hoofdpijn, tremor Soms: Serotonine syndroom ⁴ , convulsies Zelden: Myoclonus Zeer zelden: Maligne neurolepticasyndroom Niet bekend: Vertigo, rusteloosheid, verminderde alertheid, geheugenstoornissen, paresthesie, dystonie. |
| Oogaandoeningen | Vaak: Accommodatiestoornissen en zichtstoornissen; soms glaucoom, oculaire pruritus, wazig zien |
| Hartaandoeningen | Vaak: Hartkloppingen ⁵ , bradycardie, tachycardie Niet bekend: Hartritmestoornissen ⁵ (waaronder Torsade de Pointes, premature ventriculaire coupletten, ventriculaire tachycardie), ECG-afwijkingen (QT-verlenging) |
| Bloedvataandoeningen | Vaak: Orthostatische hypotensie, hypertensie, syncope |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak: Nasale/ sinus congestie Soms: Dyspneu |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer vaak: Droge mond Vaak: Smaakveranderingen, flatulentie, misselijkheid, braken, obstipatie en diarree, dyspepsie, buikpijn, gastro-enteritis Niet bekend: Darmperforatie, paralytisch ileus, maagdarmspasmen en hiatus hernia, speekselvloed |
| Lever- en galaandoeningen | Zelden: Leverfunctieafwijkingen (waaronder geelzucht en levercelbeschadiging) ⁶ , ernstige leverfunctiestoornissen zoals hepatitis/fulminante hepatitis, leverfalen, mogelijk met fatale afloop. Niet bekend: Intrahepatische cholestase |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak: Huiduitslag, pruritus Niet bekend: Hyperhidrose |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | Vaak: Asthenie, pijn op de borst, pijn in de ledematen, pijn in de rug Niet bekend: Myalgie, arthralgie |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Niet bekend: Moeilijkheden bij het begin van de stroom van urine, mictiestoornissen |

| | |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Soms: Verminderd libido Zeer zelden: Priapisme ² |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak: Transpiratie, opvliegers, oedeem, influenza-achtige symptomen Niet bekend: Zwakte, vermoeidheid, koorts |
| Onderzoeken | Niet bekend: Verhoogde leverenzymen |

¹ De vocht- en elektrolytenstatus moeten worden gevolgd bij symptomatische patiënten.

² Zie ook rubriek 4.4.

³ Trazodon is een sederend antidepressivum en sufheid, die soms ervaren wordt gedurende de eerste dagen van de behandeling, verdwijnt gewoonlijk in de loop van de behandeling.

⁴ Vooral in verband met gelijktijdige inname van andere psychotrope geneesmiddelen.

⁵ Klinische studies bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening duiden erop dat trazodon aritmogeen kan zijn bij sommige patiënten binnen die groep. Onder de geïdentificeerde aritmieën waren geïsoleerde premature ventriculaire contracties; ventriculaire coupletten; korte (3 – 4 hartslagen) episodes van ventriculaire tachycardie.

⁶ Er zijn zeldzame meldingen van soms ernstige bijwerkingen op de leverfunctie. Wanneer dergelijke effecten optreden, moet trazodon onmiddellijk worden gestopt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb., website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Tekenen van toxiciteit

De meest frequent gemelde reacties op overdosering waren onder meer slaperigheid, duizeligheid, misselijkheid en braken. In ernstigere gevallen werden coma, tachycardie, hypotensie, hyponatriëmie, convulsies en ademhalingsfalen gerapporteerd. De cardiale symptomen zijn onder andere bradycardie, QT-verlenging en torsade de pointes. De symptomen kunnen 24 uur of langer na overdosering optreden.

Overdosering van Trazodon hydrochloride Accord in combinatie met andere antidepressiva kan het serotoninesyndroom veroorzaken.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen trazodon. Bij volwassenen die meer dan 1 g trazodon hebben ingenomen of bij kinderen die meer dan 150 mg trazodon hebben ingenomen moet, indien men zich binnen 1 uur na inname meldt, actieve kool worden overwogen. Bij volwassenen kan ook een maagspoeling worden overwogen binnen 1 uur na ingestie van een potentieel levensbedreigende overdosering.

Patiënten moeten gedurende minstens 6 uur na ingestie worden geobserveerd (of 12 uur als een preparaat met verlengde afgifte werd ingenomen). Controleer de bloeddruk, de pols en de Glasgow-comaschaal (GCS). Controleer de zuurstofverzadiging bij verminderde GCS. Bij symptomatische patiënten is hartcontrole aangewezen.

Eenmalige korte convulsies vereisen geen behandeling. Behandel frequente of langdurige convulsies met intraveneus diazepam (0,1-0,3 mg/kg lichaamsgewicht) of lorazepam (4 mg bij volwassenen en 0,05 mg/kg bij kinderen). In het geval dat controle van de convulsies niet wordt bereikt, kan infusie met fenytoïne nuttig zijn. Indien nodig zuurstof toedienen en zuur-base balans en andere metabole verstoringen herstellen.

Behandeling moet symptomatisch zijn en ondersteunend in geval van hypotensie en overmatige sedatie. Gebruik van inotrope middelen, zoals dopamine of dobutamine, moet worden overwogen indien ernstige

hypotensie voortduurt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antidepressiva, ATC-code: N06A X05

Trazodon hydrochloride Accord is een sederend antidepressivum met angstverminderende eigenschappen. Trazodon hydrochloride Accord is een triazolopyridine derivaat, zonder chemische relatie tot bekende tricyclische, tetracyclische en overige antidepressiva. Trazodon hydrochloride Accord heeft een verwaarloosbaar effect op noradrenaline heropname mechanismen. De precieze werking van Trazodon hydrochloride Accord is niet opgehelderd, maar de antidepressieve werking kan te maken hebben met noradrenerge versterking door andere mechanismen dan blokkering van de opname. De angstverminderende eigenschappen van dit middel zouden kunnen berusten op een antiserotonine-effect op het centrale zenuwstelsel.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt trazodonhydrochloride snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd, met een T_{max} van 0,5 tot 2 uur, en is ongeveer 65 % biologisch beschikbaar. Wanneer trazodon gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, kan er een kleine verhoging (tot 20%) in de totale hoeveelheid geabsorbeerd geneesmiddel zijn (AUC), terwijl de snelheid van absorptie is vertraagd (C_{max} is lager en t_{max} is later). Toediening na de maaltijd minimaliseert de kans op bijwerkingen. Steady state plasmaspiegels worden bereikt na ongeveer 4 dagen van toediening.

Distributie

Trazodon blijkt niet selectief te accumuleren, alhoewel er in lever, beenmerg en hersenen hogere concentraties kunnen zijn. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt 85-95%, met een distributie volume (V_d) na een enkele orale 100 mg dosis van $0,84 \pm 0,16$ l/kg.

Biotransformatie

Na opname wordt trazodon uitgebreid hepatisch gemetaboliseerd door oxidatie en hydroxylatie en vormt een reeks van metabolieten. Ongeveer 10% wordt omgezet in m-chloorfenylpiperazine, een actieve metaboliet. Andere metabolieten zijn N-oxide derivaat, de diol-derivaat, de hydroxy-derivaat en geconjugeerde verbindingen welke alle inactief zijn.

In vitro humaan levermicrosoomonderzoek heeft aangetoond dat cytochroom P450 3A4 verantwoordelijk is voor metabolisering naar m-chlorofenylpiperazine en cytochrome P450 2D6 ook betrokken is bij het metabolisme.

Eliminatie

Trazodon wordt voor 70% door de nieren uitgescheiden, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten en slechts ongeveer 0,15 % trazodon wordt onveranderd uitgescheiden. Er wordt ongeveer 20 % via de feces uitgescheiden. Trazodon wordt tevens uitgescheiden in borstvoeding. De eliminatie verloopt bifasisch, met een halfwaardetijd van ongeveer één uur in de startfase en ongeveer acht uur in de tweede fase, hetgeen een uiteindelijke halfwaardetijd oplevert van 5 – 13 uur.

Nierinsufficiëntie

Trazodon wordt primair geëlimineerd via de nieren in de vorm van zijn inactieve metabolieten, en accumulatie van het oorspronkelijke geneesmiddel en zijn actieve metabolieten zal daarom waarschijnlijk niet optreden bij een nierinsufficiëntie. Doseringaanpassingen zijn alleen nodig in ernstige gevallen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Dialyse versnelt de excretie van trazodon uit het lichaam niet significant.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en carcinogeen potentieel.

Er werden geen effecten gezien op de vruchtbaarheid van ratten bij dagelijkse doses tot 300 mg/kg. Tijdens embryo-foetale ontwikkelingsstudies werden bij ratten en konijnen verhoogde embryoletaliteit en foetale groeivertraging (verminderde ossificatie) waargenomen bij maternale, toxische doses van 150 mg/kg/dag of hoger. Tijdens een peri-/postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten was het geboortegewicht van de nakomelingen verminderd bij een dosis van 300 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycollaat (type A)
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in OPA-Aluminium-PVC/Aluminium, PVC-PVdC/Aluminium en PVC/Aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

50 mg: 30 of 84 tabletten in blisterverpakkingen. Ook verkrijgbaar in 84 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking.

100 mg: 20, 30, 50, 56, 60 of 100 tabletten in blisterverpakkingen. Ook verkrijgbaar in 56 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking.

150 mg: 28 tabletten in blisterverpakkingen. Ook verkrijgbaar in 28 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Trazodon hydrochloride Accord 50 mg, tabletten : RVG 119136
Trazodon hydrochloride Accord 100 mg, tabletten : RVG 119137
Trazodon hydrochloride Accord 150 mg, tabletten : RVG 119138

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2018
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 4 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5: 6 juli 2023