
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyban 150 mg tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg bupropionhydrochloride.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte, filmomhulde, biconvexe, ronde tabletten aan één zijde bedrukt met GX CH7 en onbedrukt aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zyban is bestemd als een hulpmiddel bij het stoppen met roken in combinatie met ondersteuning van de motivatie om te stoppen met roken voor nicotine-afhankelijke patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen

Het wordt aanbevolen de behandeling te starten terwijl de patiënt nog rookt en om een streefdatum vast te stellen om te stoppen met roken binnen de eerste twee weken van behandeling met Zyban (bij voorkeur in de tweede week).

De startdosis is 150 mg één maal daags gedurende zes dagen, oplopend op dag zeven tot 150 mg twee maal daags.

Tussen twee opeenvolgende doseringen dient een tijd van minimaal 8 uur te zitten.

De maximale enkelvoudige dosis is 150 mg en de maximale dagelijkse dosering is 300 mg. Deze mag in geen enkel geval overschreden worden.

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, die gereduceerd kan worden door doses van Zyban voor het slapen gaan te vermijden (mits er tenminste 8 uur tussen doses is).

Pediatrische patiënten

Gebruik bij patiënten onder de 18 jaar wordt niet aanbevolen aangezien de veiligheid en efficiëntie van Zyban tabletten niet zijn onderzocht bij deze patiënten.

Ouderen

Zyban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen. Een grotere gevoeligheid van sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten. De aanbevolen dosering bij ouderen is 150 mg éénmaal daags. (Zie rubriek 4.4).

Patiënten met verminderde leverfunctie

Zyban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Door de toegenomen variabiliteit van de farmacokinetiek in patiënten met een milde tot matig verminderde leverfunctie is de aanbevolen doseringen bij deze patiënten 150 mg éénmaal daags.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Zyban dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De aanbevolen dosering bij deze patiënten is 150 mg éénmaal daags. (Zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Zyban dient gebruikt te worden in overeenstemming met richtlijnen voor het stoppen met roken.

Voorschrijvers dienen de motivatie van de patiënt om te stoppen te beoordelen. Therapieën om te stoppen met roken hebben meer kans van slagen bij die patiënten, die gemotiveerd zijn om te stoppen en ondersteuning van de motivatie hebben.

Patiënten dienen 7 tot 9 weken te worden behandeld. Indien er na zeven weken geen effect wordt waargenomen, dient de behandeling met Zyban te worden beëindigd.

Zyban tabletten moeten in hun geheel ingeslikt worden. De tabletten mogen niet gebroken, geplet noch stukgebeten worden omdat dit kan aanleiding geven tot een hoger risico van bijwerkingen, waaronder convulsies.

Zyban mag met of zonder voedsel ingenomen worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Het beëindigen van de behandeling

Alhoewel er geen ontwenningverschijnselen zijn te verwachten bij het beëindigen van de behandeling met Zyban kan afbouwen van de behandeling worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor bupropion of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met manifeste epilepsie of een medische voorgeschiedenis van convulsies.

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met een gekende tumor van het centraal zenuwstelsel.

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten die op gelijk welk moment tijdens de behandeling, een onthouding van alcohol aanvatten of voortzetten of een onthouding van om het even welk geneesmiddel aanvatten of ondergaan, en waarbij een risico op convulsies tijdens de ontwenning bestaat (in het bijzonder benzodiazepines en benzodiazepine-achtig middelen).

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met een diagnose van boulimia of anorexia nervosa of een voorgeschiedenis hiervan.

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige levercirrhose.

Gelijktijdig gebruik van Zyban en monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) is gecontraïndiceerd. Er dient een periode van tenminste 14 dagen te zitten tussen het stoppen met irreversibele MAO-remmers en de start van de behandeling met Zyban. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van bipolaire stoornis, aangezien het een manische episode kan oproepen gedurende de depressieve fase van hun ziekte.

Zyban mag niet worden toegediend aan patiënten die reeds worden behandeld met een ander geneesmiddel dat bupropion bevat, omdat de incidentie van convulsies dosisafhankelijk is en om overdosering te vermijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

De aanbevolen dosering van bupropion dient niet te worden overschreden, aangezien bupropion in verband wordt gebracht met een dosisafhankelijk risico op convulsies. Bij doseringen tot de maximale dagelijkse dosering (300 mg bupropionhydrochloride per dag) is de incidentie van convulsies ongeveer 0,1 % (1 op 1000).

Er is sprake van verhoogd risico van convulsies dat optreedt bij gebruik van Zyban in aanwezigheid van predisponerende factoren die de convulsiedrempel verlagen. Zyban dient niet te worden gebruikt bij patiënten met deze predisponerende risicofactoren tenzij sprake is van een dwingende klinische reden waarbij het potentiële medische voordeel van het stoppen met roken zwaarder weegt dan het potentiële verhoogde risico van convulsie. Bij deze patiënten bedraagt de maximale dosis 150 mg per dag gedurende de hele behandelingsperiode.

Bij alle patiënten dient onderzocht te worden of sprake is van predisponerende risicofactoren, dit zijn:

- gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan het bekend is dat deze de drempel voor convulsies verlagen (bijv. antipsychotica, antidepressiva, antimalaria middelen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, chinolonen en sederende antihistaminica). Voor patiënten, die zulke middelen krijgen voorgeschreven terwijl ze Zyban gebruiken, moet een maximale dosis van 150 mg per dag voor de resterende duur van de behandeling worden overwogen.
- alcohol misbruik (zie rubriek 4.3),
- voorgeschiedenis van hoofdletsel,
- diabetes behandeld met hypoglykemiërende middelen of insuline,
- gebruik van stimulerende of eetlustremmende middelen.

Zyban dient gestopt te worden en niet opnieuw gestart te worden bij patiënten die tijdens behandeling een convulsie krijgen.

Interacties (zie rubriek 4.5)

Door farmacokinetische interacties kunnen de plasma spiegels van bupropion of de metabolieten veranderen, wat de mogelijkheid op bijwerkingen zou kunnen verhogen (zoals droge mond, insomnia, convulsies). Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer bupropion gelijktijdig wordt gebruikt met geneesmiddelen die het metabolisme van bupropion kunnen induceren of inhiberen.

Bupropion inhibeert het metabolisme door het iso-enzym 2D6 van cytochroom P450. Voorzichtigheid wordt geadviseerd wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden gebruikt die door dit iso-enzym worden gemetaboliseerd.

In de literatuur werd aangetoond dat geneesmiddelen die CYP2D6 remmen lagere concentraties endoxifen, de actieve metaboliet van tamoxifen, kunnen veroorzaken. Daarom moet gebruik van bupropion, een CYP2D6-remmer, indien mogelijk vermeden worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Neuropsychiatrie

Zyban is een centraal werkende remmer van de heropname van noradrenaline/dopamine. Neuropsychiatrische reacties zijn gemeld (zie rubriek 4.8). In het bijzonder zijn psychotische en manische symptomatologie gemeld voornamelijk in patiënten met een bekende geschiedenis van psychiatrische ziekte.

Depressieve stemming kan een symptoom zijn van nicotine-ontwenning. Depressie, in zeldzame gevallen geassocieerd met een ideevorming over zelfmoord en zelfmoordgedrag (waaronder zelfmoordpoging), is gemeld bij patiënten die een poging tot stoppen met roken ondergaan. Deze symptomen zijn ook gemeld gedurende een behandeling met Zyban, en traden in het algemeen vroeg op in de behandelingskuur.

Bupropion is in bepaalde landen goedgekeurd voor de behandeling van depressie. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassenen met een majeure depressie en andere psychiatrische aandoeningen, toonde een toegenomen risico van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag in verband met gebruik van antidepressiva tegenover gebruik van placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Artsen moeten bedacht zijn op het mogelijk optreden van significante depressieve symptomatologie bij patiënten, die een poging tot stoppen met roken ondergaan, en dienen patiënten gepaste raadgeving te geven.

Gegevens in dieren suggereren dat een risico op verslaving niet uitgesloten is. Studies over het risico op misbruik bij mensen en een uitgebreide klinische ervaring laten zien dat bupropion een laag potentieel voor misbruik heeft.

Overgevoeligheid

Zyban dient te worden gediscontinueerd wanneer patiënten een overgevoeligheidsreactie krijgen gedurende de behandeling. Artsen moeten er op bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren zelfs na het stoppen van Zyban en moeten zich ervan verzekeren dat symptomatische behandeling wordt toegediend gedurende een voldoende tijdsduur (tenminste één week).

Typische symptomen omvatten huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst maar meer ernstige reacties kunnen angio-oedeem, dyspnoe/bronchospasmen, anafylactische shock, multiform erytheem of Stevens-Johnson syndroom omvatten. Arthralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld bij acuut exantheem en andere symptomen van een vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen gelijkenis vertonen met serumziekte (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeteren de symptomen na het stoppen van bupropion en na het

starten van een behandeling met antihistaminica of corticosteroïden, en verdwijnen geleidelijk aan.

Arteriële hypertensie

In de klinische praktijk is arteriële hypertensie, die in sommige gevallen ernstig kan zijn (zie rubriek 4.8) en een specifieke behandeling vereist, gemeld bij patiënten, die bupropion alleen en in combinatie met nicotine vervangingstherapie kregen. Dit is vastgesteld in patiënten met en zonder reeds bestaande hypertensie. Een uitgangswaarde van de bloeddruk dient te worden bepaald bij het begin van de behandeling en dient te worden opgevolgd, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Er dient overwogen te worden om te stoppen met Zyban als een klinisch significante toename van de bloeddruk wordt waargenomen.

Beperkte klinische gegevens suggereren dat een hoger percentage personen er in slaagt te stoppen met roken door gecombineerd gebruik van Zyban met Nicotine Transdermale Systemen (NTS). Een hoger percentage arteriële hypertensie, optredend tijdens de behandeling, werd echter vastgesteld met deze combinatietherapie. Indien een combinatietherapie met een NTS wordt gebruikt, moet voorzichtigheid worden betracht en het wekelijks meten van de bloeddruk wordt aanbevolen. Vóór het inzetten van de combinatietherapie dienen voorschrijvers de productinformatie van de relevante NTS te raadplegen.

Specifieke patiëntengroepen

Ouderen – De klinische ervaring met bupropion wijst niet op enig verschil in tolerantie tussen Oudere en andere volwassen patiënten. Een grotere gevoeligheid van sommige oudere patiënten kan echter niet uitgesloten worden. De aanbevolen dosis voor deze patiënten is 150 mg per dag. (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met verminderde leverfunctie - Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever tot actieve metabolieten, die op hun beurt verder worden gemetaboliseerd. Er zijn geen statistisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van bupropion bij patiënten met een milde tot matige levercirrose in vergelijking met gezonde vrijwilligers, maar de bupropion plasma spiegels lieten een grotere variabiliteit zien tussen individuele patiënten. Daarom dient Zyban met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een milde tot matige verminderde leverfunctie en is 150 mg éénmaal daags de aanbevolen dosering bij deze patiënten.

Alle patiënten met verminderde leverfunctie moeten nauwgezet gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen (bijv. slapeloosheid, droge mond, convulsies) die hoge plasmaconcentraties aan geneesmiddel of metabolieten kunnen aangeven.

Patiënten met verminderde nierfunctie - Bupropion, evenals zijn metabolieten, worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. Derhalve is 150 mg éénmaal daags de aanbevolen dosering bij patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie. Inderdaad, bupropion en zijn actieve metabolieten kunnen zich in grotere mate accumuleren bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Deze patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen die hoge plasmaconcentraties aan geneesmiddel of metabolieten kunnen aangeven.

Beïnvloeding van urinetests

Omwille van zijn amfetamineachtige chemische structuur beïnvloedt bupropion de test gebruikt in bepaalde urinesneltests voor geneesmiddelscreening, wat kan leiden tot vals-positieve resultaten, met name voor amfetamines. Doorgaans moet een positief resultaat bevestigd worden door een meer specifieke methode.

Ongepaste wijzen van toediening

Zyban is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik. Inhalatie van geplette tabletten of injectie van opgelost bupropion werden gerapporteerd en kan leiden tot een snelle afgifte, een snellere absorptie en een potentiële overdosering. Convulsies en/of gevallen van overlijden werden gerapporteerd wanneer bupropion intra-nasaal of door middel van een parenterale injectie werd toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten die behandeld worden met medicijnen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen, dient Zyban alleen te worden gebruikt wanneer sprake is van een dwingende klinische reden waarbij het potentiële medische voordeel van het stoppen met roken zwaarder weegt dan het potentiële verhoogde risico van convulsie (zie rubriek 4.4).

Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen:

Hoewel het niet wordt gemetaboliseerd door het CYP2D6 iso-enzyme remmen bupropion en zijn voornaamste metaboliet hydroxybupropion de CYP2D6 iso-enzyme activiteit. Gelijktijdige toediening van bupropionhydrochloride en desipramine aan gezonde vrijwilligers, die bekend waren als snelle metaboliseerders van het CYP2D6 iso-enzyme, resulteerde in grote (2- tot 5 maal) toenames van de C_{max} en de AUC van desipramine. Remming van CYP2D6 blijft gedurende tenminste 7 dagen na inname van de laatste dosering van bupropionhydrochloride aanwezig.

Gelijktijdige therapie met geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index, die voornamelijk door CYP2D6 iso-enzyme worden gemetaboliseerd, moet worden gestart met een zo laag mogelijke dosis binnen het doseringsgebied van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Zulke geneesmiddelen omvatten sommige antidepressiva (bijv. desipramine, imipramine, paroxetine), antipsychotica (bijv. risperidon, thioridazine), beta-blokkers (bijv. metoprolol) en klasse 1C anti-aritmica (bijv. propafenon, flecaïnide). Wanneer Zyban wordt toegevoegd aan het behandelingsregime van een patiënt die reeds dergelijke medicatie ontvangt, dan dient de noodzaak tot verlaging van de dosering van de bestaande medicatie te worden overwogen. In deze gevallen dient het verwachte voordeel van de behandeling met Zyban zorgvuldig te worden afgewogen tegen de potentiële risico's.

Geneesmiddelen die metabolisch geactiveerd moeten worden door CYP2D6 om werkzaam te zijn (bijv. tamoxifen) kunnen een verminderd effect hebben bij gelijktijdige toediening met CYP2D6-remmers, zoals bupropion (zie rubriek 4.4).

Ofschoon citalopram niet hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd wordt, verhoogde bupropion in één studie de C_{max} en de AUC van citalopram met respectievelijk 30% en 40%.

Gelijktijdige toediening van digoxine en bupropion kan het digoxinegehalte verlagen. In een cross-study-vergelijking bij gezonde vrijwilligers, werd digoxine AUC_{0-24 uur} verlaagd en de renale klaring verhoogd. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat het digoxinegehalte kan stijgen bij het stopzetten van bupropion en dat de patiënt moet worden opgevolgd voor eventuele digoxinetoxiciteit.

Het effect van andere geneesmiddelen op bupropion:

Bupropion wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion voornamelijk door cytochroom P450 CYP2B6 iso-enzyme (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op het metabolisme van bupropion via het iso-enzym CYP2B6 (bijv. CYP2B6-substraten: cyclofosfamide, ifosfamide, en CYP2B6-remmers: orfenadrine, ticlopidine, clopidogrel) kan leiden tot hogere bupropion

plasma'spiegels en lagere spiegels van de actieve metaboliet, hydroxybupropion. De klinische gevolgen van de remming van het metabolisme van bupropion via het enzym CYP2B6 en de daaruit voortvloeiende wijzigingen in de verhouding bupropion-hydroxybupropion zijn heden nog niet gekend.

Aangezien bupropion uitgebreid wordt gemetaboliseerd, wordt voorzichtigheid geadviseerd wanneer bupropion gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die bekend staan om een inductie van metabolisme (bijv. carbamazepine, fenytoïne, ritonavir, efavirenz) of een remming van metabolisme (bijv. valproaat) aangezien deze producten de klinische werkzaamheid en veiligheid van bupropion kunnen beïnvloeden.

In een reeks studies bij gezonde vrijwilligers verminderde ritonavir (toediening van een dosis van 100 mg tweemaal per dag of 600 mg tweemaal per dag) of ritonavir 100 mg samen met lopinavir 400 mg tweemaal per dag, in verhouding met de dosis, de blootstelling aan bupropion en zijn belangrijkste metabolieten met ongeveer 20 à 80 % (zie rubriek 5.2). Evenzo verminderde 600 mg efavirenz eenmaal daags gedurende twee weken de blootstelling aan bupropion met ongeveer 55% in gezonde vrijwilligers. Patiënten die één van deze geneesmiddelen samen met bupropion krijgen, hebben mogelijk hogere doses bupropion nodig, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion mag niet overschreden worden.

Transdermaal toegediende nicotine via pleisters heeft geen invloed op de farmacokinetiek van bupropion of zijn metabolieten.

Andere interacties:

Roken wordt geassocieerd met een toename van de CYP1A2 activiteit. Na stoppen met roken kan een afgenomen klaring voorkomen met daaruit voortkomende toenames van plasma niveaus van medicatie, die door dit enzym wordt gemetaboliseerd. Dit kan bijzonder belangrijk zijn voor die producten met een nauwe therapeutische index, die voornamelijk door CYP1A2 worden gemetaboliseerd (bv. theofylline, tacrine en clozapine). De klinische gevolgen van stoppen met roken op andere medicatie die gedeeltelijk door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd (bijv. imipramine, olanzapine, clomipramine en fluvoxamine) zijn onbekend. Bovendien geven beperkte gegevens aan dat het metabolisme van flecaïnide of pentazocine ook geïnduceerd kan worden door roken.

Het toedienen van bupropion aan patiënten die gelijktijdig of levodopa of amantadine gebruiken dient met grote voorzichtigheid te gebeuren. Beperkte gegevens uit het klinisch onderzoek suggereren een hogere incidentie bijwerkingen (zoals misselijkheid, braken en neuropsychiatrische gebeurtenissen – zie rubriek 4.8) bij patiënten die gelijktijdig bupropion en of levodopa of amantadine gebruiken.

Hoewel de klinische gegevens geen farmacokinetische interactie tussen bupropion en alcohol identificeren, zijn er zeldzame meldingen geweest van neuropsychiatrische bijwerkingen of afgenomen alcohol tolerantie in patiënten die alcohol dronken tijdens een behandeling met Zyban. Het gebruik van alcohol tijdens een behandeling met Zyban dient te worden beperkt of vermeden.

Aangezien monoamine-oxidase A en B-remmers ook de catecholaminerge activiteiten bevorderen via een verschillend mechanisme van dat van bupropion, is gelijktijdig gebruik van Zyban en monoamine-oxidase-remmers (MAOI's) gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3) aangezien er een toegenomen mogelijkheid van bijwerkingen is door hun gelijktijdige toediening. Tenminste 14 dagen moeten voorbijgaan tussen het stoppen met de irreversibele MAOI's en het beginnen met de behandeling met Zyban. Voor reversibele MAOI's is een periode van 24 uur voldoende.

Studies geven aan dat de blootselling aan bupropion toeneemt als de tabletten met verlengde afgifte bupropion worden ingenomen met een vetrijke maaltijd (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In sommige epidemiologische studies werd vastgesteld dat blootstelling van de moeder aan bupropion tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gepaard gaat met een verhoogd risico op bepaalde aangeboren cardiovasculaire misvormingen, vooral ventrikelseptumdefect en defecten van het uitstroomkanaal van het linkerhart. Die bevindingen werden niet in alle studies gedaan. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Zyban mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Zwangere vrouwen moeten de raad krijgen om te stoppen met roken zonder gebruik van farmacotherapie.

Borstvoeding

Bupropion en de metabolieten ervan worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Bij de beslissing om geen borstvoeding te geven of geen Zyban in te nemen, moet men rekening houden met het voordeel van de borstvoeding voor de pasgeborene/het kind en het voordeel van de behandeling met Zyban voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van bupropion op de vruchtbaarheid bij de mens. In een reproductiestudie bij ratten waren er geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Net als bij alle andere geneesmiddelen met een werking op het CZS, kan bupropion het vermogen beïnvloeden om taken uit te voeren die een inschattingsvermogen of cognitieve en motorische vaardigheden vereisen. Het is ook gerapporteerd dat Zyban duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd kan veroorzaken. Patiënten dienen derhalve voorzichtig te zijn voordat ze gaan autorijden of machines bedienen totdat ze redelijk zeker weten dat Zyban hun prestaties niet in slechte zin beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande lijst geeft informatie over de bijwerkingen zoals die zijn vastgesteld tijdens het klinisch onderzoek, ingedeeld naar incidentie en lichaamsfunctie. Opgemerkt dient te worden dat het stoppen met roken vaak in verband wordt gebracht met nicotine onttrekkingsverschijnselen (opwinding, slapeloosheid, tremor, zweten), waarvan enkele eveneens als bijwerkingen van Zyban worden beschouwd.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie, waarbij de volgende afspraken gehanteerd worden: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100); zelden (>1/10000, <1/1000), zeer zelden (< 10000), frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | | |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Frequentie niet bekend | Anemie, leukopenie en trombocytopenie |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|

| | | |
|--|------------------------|---|
| Immuunsysteem-aandoeningen * | Vaak | Overgevoelighedsreacties, zoals urticaria. |
| | Zelden | Meer ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder angioedeem, dyspnee/bronchospasme en anafylactische shock. Er werden ook artralgie, myalgie en koorts gemeld in combinatie met huiduitslag en andere symptomen die wijzen op een vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen serumziekte nabootsen. |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Soms | Anorexie |
| | Zelden | Glycemiewijzigingen |
| | Frequentie niet bekend | Hyponatriëmie |
| Psychische stoornissen | Zeer vaak | Slapeloosheid (zie rubriek 4.2) |
| | Vaak | Depressie (zie rubriek 4.4), agitatie, angst |
| | Soms | Verwardheid |
| | Zelden | Prikkelbaarheid, vijandigheid, hallucinaties, depersonalisatiestoornis, abnormale dromen, waaronder nachtmerries. |
| | Zeer zelden | Delirium, paranoïde gedachtevorming, rusteloosheid, agressiviteit |
| | Frequentie niet bekend | Zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag***, psychose |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | Vaak | Beven, concentratiestoornissen, hoofdpijn, vertigo, smaakwijzigingen |
| | Zelden | Convulsies (zie hieronder)**, dystonie, ataxie, parkinsonisme, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, paresthesieën, syncope |
| Oogaandoeninge n | Soms | Gezichtstoornissen |
| Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen | Soms | Oorsuizingen |
| Hart- aandoeningen | Soms | Tachycardie |
| | Zelden | Palpitaties |
| Bloedvat- | Soms | Bloeddrukstijging (soms ernstig), vasomotorische |

| | | |
|--|-------------|--|
| aandoeningen | | opwellingen |
| | Zelden | Vasodilatatie, orthostatische hypotensie |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | Vaak | Droge mond, spijsverteringsstoornissen, waaronder nausea en braken, buikpijn, constipatie |
| Lever- en galaandoeningen | Zelden | Stijging van de leverenzymen, icterus, hepatitis |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen * | Vaak | Rash, pruritus, transpiratie. |
| | Zelden | Erythema multiforme en syndroom van Stevens Johnson werden eveneens gemeld. Psoriasisopstoten |
| Skeletspierstelsel - en bindweefsel-aandoeningen | Zelden | Tics |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | Zelden | Urinaire frekwentie en/of urineretentie |
| | Zeer zelden | Urine-incontinentie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen | Vaak | Koorts |
| | Soms | Pijn in de borstkas, asthenie |

* De overgevoeligheid kan zich uiten onder vorm van huidreacties. Zie “Immuunsysteemaandoeningen” en “Huid- en onderhuidaandoeningen”.

** De incidentie van convulsies is ongeveer 0,1 % (1/1000). Het meest gebruikelijke type van convulsies zijn gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies, een convulsietype dat in enkele gevallen kan resulteren in post-ictale verwardheid of amnesie. (Zie rubriek 4.4).

***Er werden gevallen van zelfmoordideatie en zelfmoordgedrag gemeld tijdens behandeling met bupropion (zie rubriek 4.4).

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 nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen
en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie
et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet:

B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Overdosering

Acute inname van meer dan 10 maal de maximale therapeutische dosering is gerapporteerd. Naast de effecten vermeld als bijwerkingen zijn de symptomen van overdosering ondermeer slaperigheid, bewusteloosheid, en/of ECG-wijzigingen, zoals geleidingsstoornissen (waaronder QRS-verlenging), aritmieën en tachycardie. Er werd eveneens QTc-verlenging gemeld doch deze werd doorgaans waargenomen samen met QRS-verlenging en versnelde hartfrequentie. Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder gevolgen, werden zeldzame gevallen van overlijden gerapporteerd na inname van aanzienlijke overdosissen bupropion.

Behandeling: In geval van overdosering wordt geadviseerd de patiënt op te nemen in het ziekenhuis. Het ECG en de vitale parameters moeten worden opgevolgd.

De patiënt dient adequate luchtvoorziening, zuurstoftoediening en ventilatie te hebben. Het gebruik van actieve koolstof wordt aangeraden. Er is geen specifiek antidotum voor bupropion bekend. Verdere behandeling gebeurt volgens klinische aanwijzingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Andere antidepressiva, ATC code: N06 AX12.

Werkingsmechanisme

Bupropion is selectieve remmer van neuronale heropname van catecholamines (noradrenaline en dopamine), met minimale effecten op de heropname van indolamines (serotonine). Bupropion is geen remmer van monoamine oxidases. Het werkingsmechanisme van bupropion bij het stoppen met roken is onbekend. Er wordt echter aangenomen dat deze werking wordt veroorzaakt door de noradrenerge en/of dopaminerge mechanismen.

Klinische veiligheid

In het internationale zwangerschapsregister bedroeg het prospectief waargenomen percentage aangeboren hartafwijkingen bij zwangerschappen met een prenatale blootstelling aan bupropion tijdens het eerste trimester 9/675 (1,3%).

In een retrospectieve studie was er geen hoger percentage aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen in een reeks van meer dan duizend gevallen van blootstelling aan bupropion tijdens het eerste trimester dan bij zwangere vrouwen die andere antidepressiva hadden gebruikt.

Bij een retrospectieve analyse van gegevens van de National Birth Defects Prevention Study werd een statistisch significant verband waargenomen tussen het optreden van afwijkingen van het uitstroomkanaal van het linkerhart bij de zuigeling en het gebruik van bupropion in het begin van de zwangerschap zoals gemeld door de moeder zelf. Er werd geen verband waargenomen tussen het gebruik van bupropion door de moeder en andere hartafwijkingen of alle categorieën van hartdefecten samen beschouwd.

Bij een verdere analyse van de gegevens van de Slone Epidemiology Center Birth Defects Study werd geen statistisch significante toename van het aantal defecten van het uitstroomkanaal van het linkerhart waargenomen als de moeder tijdens de zwangerschap bupropion had gebruikt. Wel werd een statistisch significant verband met ventrikelseptumdefect waargenomen na gebruik van bupropion alleen tijdens het eerste trimester.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 150 mg bupropion hydrochloride als een tablet met verlengde afgifte aan gezonde vrijwilligers worden na circa 2,5 - 3 uur maximale plasma concentraties (C_{max}) waargenomen van ongeveer 100 nanogram/ml. AUC en C_{max} waarden van bupropion en de actieve metabolieten hydroxybupropion en threohydrobupropion nemen dosis proportioneel toe over een dosis range van 50-200 mg bij enkelvoudige dosering en over een dosis range van 300-450 mg/dag bij chronische dosering. AUC en C_{max} waarden van hydroxybupropion zijn respectievelijk circa 3 en 14 maal hoger dan bupropion AUC en C_{max} waarden. Threohydrobupropion C_{max} waarden zijn vergelijkbaar met bupropion C_{max} waarden, maar de AUC is circa 5 maal hoger. Piek plasma spiegels van hydroxybupropion en threohydrobupropion worden ongeveer 6 uur na toediening van een enkelvoudige dosering bupropion bereikt. Plasma spiegels van erythrohydrobupropion (een actieve isomeer van threohydrobupropion) zijn na enkelvoudige toediening niet kwantificeerbaar.

Na chronische toediening van bupropion 150 mg 2 maal per dag is de C_{max} van bupropion gelijk aan de waarde bij enkelvoudige dosering. Voor hydroxybupropion en threohydrobupropion zijn de C_{max} waarden hoger (ongeveer 4 en 7 maal, respectievelijk) bij 'steady-state' dan bij enkelvoudige dosering. Plasmaspiegels van erythrohydrobupropion zijn vergelijkbaar met de 'steady-state' plasmaspiegels van bupropion. De 'steady-state' van bupropion en zijn metabolieten wordt binnen 5 - 8 dagen bereikt. De absolute biodisponibiliteit van bupropion is niet bekend, maar excretie data in urine tonen aan dat bupropion voor tenminste 87 % wordt geabsorbeerd.

Twee studies over toediening aan gezonde volwassenen van bupropion SR 150mg tabletten, lijken te wijzen op een verhoogde blootstelling aan bupropion indien de tabletten Zyban met voedsel ingenomen worden.

In deze twee studies verhoogde de plasmaconcentratiepiek bupropion (C_{max}) bij inname van bupropion na een vetrijke maaltijd namelijk met 11% en met 35%, terwijl de totale blootstelling aan bupropion (AUC) toenam met 16% en met 19%.

Distributie

Bupropion wordt uitgebreid gedistribueerd met een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 2000 liter.

Bupropion, hydroxybupropion en threohydrobupropion binden matig aan plasma eiwitten (respectievelijk 84 %, 77 % en 42 %).

Bupropion en de actieve metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. Uit dierstudies blijkt dat bupropion en de actieve metabolieten de bloed-hersenbarrière en de placenta passeren.

Biotransformatie

Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd in mensen. Drie farmacologisch actieve metabolieten zijn geïdentificeerd in plasma: hydroxybupropion en de amino-alcohol isomeren, threohydrobupropion en erythrohydrobupropion. Deze kunnen klinisch relevant zijn, aangezien

de plasma spiegels net zo hoog of hoger zijn dan die van bupropion. De actieve metabolieten worden verder gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten (waarvan sommige niet volledig gekarakteriseerd zijn maar waaronder conjugaten aanwezig kunnen zijn) en uitgescheiden in de urine.

In vitro studies geven aan dat bupropion wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion voornamelijk door het iso-enzym CYP2B6, terwijl de iso-enzymen CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 en 2E1 hierbij minder betrokken zijn. Daarentegen wordt threohydrobupropion gevormd door carbonyl reductase, maar niet door cytochroom P450 iso-enzyme (zie rubriek 4.5).

De inhiberende werking van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion op cytochroom P450 is niet onderzocht.

Bupropion en hydroxybupropion zijn beiden remmers van het CYP2D6 iso-enzyme met K_i waarden van respectievelijk 21 en 13,3 μM (zie rubriek 4.5).

Na orale toediening van een enkelvoudige dosering van 150 mg bupropion was er geen verschil in C_{max} , halfwaardetijd, T_{max} , AUC, of klaring van bupropion of zijn belangrijkste metabolieten tussen rokers en niet-rokers.

In dierproeven werd aangetoond dat bupropion zijn eigen metabolisme induceert na subchronische toediening. Bij de mens is echter geen bewijs van enzym inductie door bupropion of hydroxybupropion gevonden in vrijwilligers of patiënten die gedurende 10 tot 45 dagen de aanbevolen dosering bupropion hydrochloride ontvingen.

Eliminatie

Na orale toediening van 200 mg ^{14}C -bupropion in de mens, werd 87 % en 10 % van de radioactieve dosis in respectievelijk de urine and faeces gevonden. De fractie van de dosis bupropion die onveranderd werd uitgescheiden was slechts 0.5 %, wat wijst op de uitgebreide metabolisatie van bupropion. Minder dan 10 % van de toegediend radioactieve dosis werd uitgescheiden in de urine als actieve metabolieten.

De gemiddelde klaring na orale toediening van bupropion hydrochloride is ongeveer 200 l/uur en de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd van bupropion is ongeveer 20 uur. De eliminatie halfwaardetijd van hydroxybupropion is ongeveer 20 uur.

De eliminatie halfwaardetijd van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion zijn langer (respectievelijk 37 and 33 uur).

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De uitscheiding van bupropion en zijn belangrijkste actieve metabolieten kan verminderd zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Beperkte gegevens afkomstig van patiënten die lijden aan terminale nierinsufficiëntie of met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie geven aan dat blootstelling aan bupropion en zijn metabolieten verhoogd was (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet statistisch significant verschillend tussen patiënten met een mild tot matige cirrose en gezonde vrijwilligers, alhoewel er een grotere inter-individuele variabiliteit is waargenomen. (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met ernstige levercirrose namen de C_{max} en AUC van bupropion sterk toe (C_{max}

verhoogde met ongeveer 70 % en AUC was verdrievoudigd) en een grotere variabiliteit in vergelijking met de waarden bij gezonde vrijwilligers werd waargenomen. De gemiddelde halfwaardetijd was ook langer (ongeveer 40 %).

Voor hydroxybupropion was de gemiddelde C_{max} lager (ongeveer 70%), de gemiddelde AUC vertoonde een trend naar toename (ongeveer 30 %), de mediane T_{max} was later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijden waren langer (ongeveer 4 maal) dan bij gezonde vrijwilligers.

Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion vertoonde de C_{max} een trend naar afname (ongeveer 30 %), de gemiddelde AUC vertoonde een trend naar toename (ongeveer 50 %), de mediane T_{max} was later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijd was langer (ongeveer 2 maal) dan bij gezonde vrijwilligers. (zie rubriek 4.3)

Ouderen

Farmacokinetische studies in ouderen hebben verschillende resultaten laten zien. Een studie met enkelvoudige dosering heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van bupropion en zijn metabolieten in ouderen niet verschillend is dan die bij jongeren. Een andere farmacokinetische studie met enkelvoudige en meervoudige doseringen heeft gesuggereerd dat accumulatie van bupropion en zijn metabolieten mogelijk meer plaats zou kunnen vinden bij ouderen. De klinische ervaring heeft geen verschillen in tolerantie tussen ouderen en jongeren laten zien, maar een mogelijke hogere gevoeligheid van de ouderen kan niet volledig worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid, de zwangerschap en de foetale ontwikkeling waargenomen bij een blootstelling die vergelijkbaar was met het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld (gebaseerd op systemische gegevens over de blootstelling). In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij konijnen die werden behandeld met doses tot 7 keer de maximale aanbevolen dosering bij de mens uitgedrukt in mg/m² (er zijn geen systemische gegevens over de blootstelling beschikbaar), werd enkel een lichte toename van skeletvariaties waargenomen (hogere incidentie van een frequente anatomische variatie van een accessoire thoracale rib en tragere verbening van de kootjes). Bij doses die toxisch waren voor de moederdieren, werd bij konijnen een daling van het gewicht van de foetussen gerapporteerd.

In dierproeven veroorzaakte bupropion in veel hogere doseringen dan de therapeutische doseringen bij de mens de volgende dosisgerelateerde symptomen: ataxie en convulsies in ratten, algemene verzwakking, trillen en braken bij honden en een toegenomen letaliteit bij beide species. Aangezien er enzyminductie bij de proefdieren en niet bij de mens optreedt, waren deze systemische blootstellingen gelijk aan de systemische blootstelling in de mens bij de maximaal aanbevolen dosering.

In dierstudies zijn veranderingen in de lever gezien, maar die de werking van een lever enzyminductor reflecteren. Bij aanbevolen doseringen in de mens induceert bupropion niet zijn eigen metabolisme. Dit suggereert dat de bevindingen in de lever van de dierstudies slechts een beperkt belang hebben bij de evaluatie en risico-inschatting van bupropion.

Genotoxiciteitsgegevens laten zien dat bupropion een zwak bacterieel mutageen is, maar niet een zoogdier-mutageen en daarom niet van belang is als een humane genotoxische stof. Muizen- en rattenstudies bevestigen de afwezigheid van carcinogeniteit in deze species.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Cysteïnehydrochloride monohydraat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hypromellose
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)
Carnauba was

Drukinkt:

Zwart ijzeroxide (E172)
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen bevatten kindveilige blisterverpakkingen (Polyamide-Alu-PVC/Papier-Alu).
30, 40, 50, 60 of 100 tabletten per verpakking. Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Site Apollo
Avenue Pascal, 2- 4- 6
B-1300 Waver

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

BE212843

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /
HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/05/2000 – 7/2/2005 – 03/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2017

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2017