

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bupropion Teva 150 mg tabletten met gereguleerde 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**

Tablet met gereguleerde afgifte.

Roomwitte tot bleekgele, ronde, biconvexe tablet van ongeveer 8,1 mm in diameter.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Bupropion Teva 150 mg is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressieve episodes.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### **Dosering**

##### Volwassenen

De aanbevolen startdosis is 150 mg eenmaal daags. Een optimale dosis werd niet vastgesteld in klinische studies. Indien geen verbetering wordt waargenomen na 4 weken behandelen met 150 mg, kan de dosis worden verhoogd naar 300 mg eenmaal daags. Tussen twee opeenvolgende doses dient een tijdsinterval van minimaal 24 uur te zitten.

Het intreden van de werking van bupropion werd 14 dagen na aanvang van de behandeling waargenomen. Zoals met alle antidepressiva kan het volledige antidepressieve effect van bupropion pas na enkele weken van behandeling merkbaar worden.

Patiënten met een depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van minimaal 6 maanden worden behandeld om te garanderen dat ze symptoomvrij zijn.

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, die vaak van voorbijgaande aard is. Slapeloosheid kan worden verminderd door inname vóór het slapen gaan te vermijden (mits er ten minste 24 uur tussen de doses zit).

##### Overschakelen van patiënten van tabletten met verlengde afgifte (SR)

Bij overschakeling van patiënten van de tweemaal daagse bupropion tablet met verlengde afgifte naar bupropion tabletten met gereguleerde afgifte, moet zo mogelijk dezelfde totale dagdosis gegeven worden.

### Pediatrische patiënten

Bupropion Teva is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van bupropion bij patiënten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld.

### Ouderen

De werkzaamheid bij ouderen is niet eenduidig aangetoond. In een klinische studie volgden ouderen hetzelfde doseringsschema als volwassenen (zie "Volwassenen"). Een grotere gevoeligheid bij sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten.

### Leverinsufficiëntie

Bupropion moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4). Door de toegenomen variabiliteit van de farmacokinetiek bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie is de aanbevolen dosering bij deze patiënten 150 mg eenmaal daags.

### Nierinsufficiëntie

De aanbevolen dosering bij deze patiënten is 150 mg eenmaal daags, aangezien bupropion en zijn werkzame metabolieten bij deze patiënten in grotere mate dan normaal kunnen accumuleren (zie rubriek 4.4).

### **Wijze van toediening**

De tabletten moeten heel worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden doorgesneden of fijngemaakt en er mag niet op worden gekauwd, aangezien dit een verhoogd risico op bijwerkingen, waaronder convulsies, kan geven.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **Het stoppen van de behandeling**

Hoewel onttrekkingsverschijnselen (gemeten als spontane meldingen en niet met "rating scales") niet werden waargenomen in klinische studies met bupropion, kan een afbouwperiode overwogen worden. Bupropion is een selectieve remmer van de neuronale heropname van catecholaminen en een "rebound effect" of onttrekkingsverschijnselen kunnen niet worden uitgesloten.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Bupropion Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten die enig ander geneesmiddel innemen dat bupropion bevat, aangezien de incidentie van convulsies dosisafhankelijk is en om overdosering te voorkomen.

Bupropion Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met manifeste epilepsie of met een voorgeschiedenis van convulsies.

Bupropion Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende tumor van het centraal zenuwstelsel.

Bupropion Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten die op enig moment tijdens de behandeling abrupt stoppen met het gebruik van alcohol of enig geneesmiddel waarvan bekend is dat het een risico op convulsies geeft tijdens onttrekking (in het bijzonder benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige middelen).

Bupropion Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige levercirrose.

Bupropion Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met boulimia of anorexia nervosa of met een voorgeschiedenis hiervan.

Gelijktijdig gebruik van Bupropion Teva en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd. Er dient een periode van ten minste 14 dagen te zitten tussen het stoppen met irreversibele MAO-remmers en de start van de behandeling met Bupropion Teva. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Convulsies

De aanbevolen dosis van bupropion tabletten met gereguleerde afgifte dient niet te worden overschreden, aangezien bupropion in verband wordt gebracht met een dosisafhankelijk risico op convulsies. In klinische studies was de algehele incidentie van convulsies bij doses tot 450 mg/dag ongeveer 0,1%.

Er is een verhoogd risico op het optreden van convulsies bij gebruik van bupropion in aanwezigheid van predisponerende factoren die de convulsiedrempel verlagen. Daarom moet Bupropion Teva met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met één of meer condities die predisponeren voor een verlaagde convulsiedrempel.

Bij alle patiënten moet onderzocht worden of er sprake is predisponerende risicofactoren. Dit zijn onder meer:

- gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen (bijv. antipsychotica, antidepressiva, antimalariamiddelen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, chinolonen en sederende antihistaminica)
- alcoholmisbruik (zie ook rubriek 4.3)
- voorgeschiedenis van hoofdletsel
- diabetes behandeld met bloedglucoseverlagende middelen of insuline
- gebruik van stimulerende of eetlustremmende middelen.

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

##### Interacties (zie rubriek 4.5)

Door farmacokinetische interacties kunnen de plasmaspiegels van bupropion of zijn metabolieten veranderen, wat de mogelijkheid van bijwerkingen kan verhogen (bijv. droge mond, slapeloosheid, convulsies). Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer bupropion gelijktijdig wordt gegeven met geneesmiddelen die het metabolisme van bupropion kunnen induceren of inhiberen.

Bupropion inhibeert metabolisme door cytochroom P4502D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig geneesmiddelen worden toegediend die door dit enzym worden gemetaboliseerd.

Uit de literatuur blijkt dat geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, verlaagde concentraties endoxifen, de actieve metaboliet van tamoxifen, kunnen veroorzaken. Vandaar dat het gebruik van bupropion, een CYP2D6-remmer, indien mogelijk, tijdens de behandeling met tamoxifen vermeden moet worden (zie rubriek 4.5).

##### Neuropsychiatrie

##### ***Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening***

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het

mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van behandeling 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 ideevorming vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en ze moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen, toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag aan bij gebruik van antidepressiva in vergelijking tot placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risicopatiënten, moeten nauwkeurig gevolgd worden tijdens behandeling met geneesmiddelen, in het bijzonder vroeg in de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak tot opvolgen van elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Er moet worden onderkend dat het begin van sommige neuropsychiatrische symptomen gerelateerd kan zijn aan de onderliggende ziekte dan wel aan de behandeling (zie Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis hieronder; zie rubriek 4.8).

Men moet overwegen het therapeutische behandelingschema aan te passen en eventueel het gebruik van het geneesmiddel te staken bij patiënten die suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten voelen opkomen, zeker als deze symptomen ernstig zijn, plotseling optreden of als de patiënt niet eerder deze symptomen vertoonde.

### ***Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis***

Neuropsychiatrische symptomen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). In het bijzonder zijn psychotische en manische symptomatologie waargenomen, vooral bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte. Daarnaast kan een ernstige depressieve episode een beginnende uiting zijn van een bipolaire stoornis. Het wordt algemeen aangenomen (hoewel niet bewezen in gecontroleerde studies) dat behandeling van een dergelijke episode met alleen een antidepressivum bij patiënten met een risico op bipolaire stoornis de kans op vervroeging van een gemengde/manische episode kan verhogen. Beperkte klinische gegevens over het gebruik van bupropion in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis suggereren een lage frequentie van overgang naar manie. Voor aanvang van de behandeling met een antidepressivum moeten patiënten adequaat worden gescreend om te bepalen of zij een risico lopen op bipolaire stoornis; deze screening moet bestaan uit een gedetailleerde psychiatrische anamnese, waaronder een familieanamnese van suïcide, bipolaire stoornis en depressie.

Gegevens bij dieren suggereren een potentieel tot geneesmiddelmisbruik. Studies naar aanspraak op misbruik bij mensen en uitgebreide klinische ervaring laten echter zien dat bupropion een laag potentieel tot misbruik heeft.

Klinische ervaring met bupropion bij patiënten die electroconvulsieve therapie (ECT) krijgen, is beperkt. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die ECT-therapie tegelijk met bupropionbehandeling krijgen.

### **Overgevoeligheid**

Bupropion Teva moet onmiddellijk worden gestaakt wanneer patiënten gedurende de behandeling overgevoeligheidsreacties krijgen. Artsen moeten erop bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren volgend op het staken van Bupropion Teva en zij moeten zich ervan verzekeren dat symptomatische behandeling wordt toegediend gedurende een adequate tijdsduur (ten minste één week). Typische symptomen zijn huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst, maar ernstigere reacties zijn angio-oedeem,

dyspneu/bronchospasmen, anafylactische shock en erythema multiforme. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld in samenhang met huiduitslag en andere symptomen van een vertraagde overgevoeligheid (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterden de symptomen na het stoppen van bupropion en het starten van een behandeling met antihistaminica of corticosteroïden en verdwenen de symptomen na enige tijd.

#### Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)

Bij behandeling met bupropion zijn ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) gemeld, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties kunnen duiden, dient bupropion onmiddellijk te worden gestaakt en dient (waar van toepassing) een alternatieve behandeling overwogen te worden. Als de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN, AGEP of DRESS heeft gekregen bij het gebruik van bupropion, mag de behandeling bij deze patiënt nooit meer opnieuw gestart worden.

#### Cardiovasculaire ziekte

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van bupropion om depressie te behandelen bij patiënten met cardiovasculaire ziekte. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer het bij deze patiënten wordt gebruikt. In studies waar bupropion werd gebruikt om te stoppen met roken, werd het echter over het algemeen goed verdragen door patiënten met ischemische cardiovasculaire ziekte (zie rubriek 5.1).

#### Bloeddruk

Er is aangetoond dat bupropion geen significante verhoging van de bloeddruk geeft bij niet-depressieve patiënten met stadium 1 hypertensie. In de klinische praktijk werd echter hypertensie gemeld bij patiënten die bupropion kregen, die in sommige gevallen ernstig kan zijn (zie rubriek 4.8) en acute behandeling vereist. Dit is waargenomen bij patiënten met en zonder reeds bestaande hypertensie.

Een bloeddrukuitgangswaarde moet verkregen worden aan begin van de behandeling met daaropvolgende controles, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Er moet overwogen worden om te stoppen met Bupropion Teva als een klinisch significante toename van de bloeddruk wordt waargenomen.

Gecombineerd gebruik van bupropion met een nicotine transdermaal systeem kan resulteren in bloeddrukverhoging.

#### Brugada-syndroom

Bupropion kan het Brugada-syndroom aan het licht brengen, een zeldzame erfelijke ziekte van het cardiale natriumkanal met karakteristieke ECG-veranderingen (rechterbundeltakblok en ST-segmentstijging in de rechter precordiale afleidingen), dat kan leiden tot hartstilstand of plotselinge dood. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met het Brugada-syndroom of een hartstilstand of plotselinge dood in de familieanamnese.

#### Specifieke patiëntengroepen

##### *Pediatrische patiënten*

Behandeling met antidepressiva staat in verband met een verhoogd risico op suïcidale gedachten en gedrag bij kinderen en adolescenten met een ernstige depressieve stoornis en andere psychiatrische stoornissen.

##### *Leverinsufficiëntie*

Bupropion wordt in de lever uitgebreid gemetaboliseerd tot actieve metabolieten, welke verder worden gemetaboliseerd. Er zijn geen statistisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van bupropion bij patiënten met een lichte tot matige levercirrose vergeleken met die bij gezonde vrijwilligers, maar de bupropionplasmaspiegels lieten een grotere variabiliteit zien tussen individuele patiënten. Daarom moet bupropion met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Alle patiënten met een verminderde leverfunctie dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen (bijv. slaperigheid, droge mond, convulsies) die een aanwijzing kunnen zijn voor hoge geneesmiddel- of metabolietspiegels.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bupropion wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als zijn metabolieten. Daarom zouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie bupropion en zijn actieve metabolieten in grotere mate dan normaal kunnen accumuleren. De patiënt moet nauwkeurig worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen (bijv. slaperigheid, droge mond, convulsies), die een aanwijzing kunnen zijn voor hoge geneesmiddel- of metabolietspiegels (zie rubriek 4.2).

#### *Ouderen*

De werkzaamheid bij ouderen is niet eenduidig aangetoond. In een klinische studie volgden ouderen hetzelfde doseringsschema als volwassenen (zie rubriek 4.2 "Volwassenen" en rubriek 5.2). Een grotere gevoeligheid van sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten.

#### Interferentie met urinetesten

Bupropion, met zijn amfetamine-achtige chemische structuur, beïnvloedt de bepaling van sommige snelle urine-drugstesten, wat kan resulteren in vals-positieve uitslagen, in het bijzonder voor amfetamines. Een positieve uitslag moet gewoonlijk worden bevestigd met een meer specifieke methode.

#### Onjuiste toedieningswegen

Bupropion Teva is uitsluitend bedoeld voor oraal gebruik. De inhalatie van vernalen tabletten of injectie van opgelost bupropion is gemeld en kan leiden tot een snelle afgifte, snellere absorptie en een mogelijke overdosering. Convulsies en/of gevallen van overlijden zijn gemeld wanneer bupropion intranasaal of door middel van een parenterale injectie werd toegediend.

#### Serotoninesyndroom

Er zijn postmarketingmeldingen van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer bupropion gelijktijdig wordt toegediend met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.5). Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn een veranderde geestelijke toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, coördinatiestoornissen) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree). Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aangezien mono-amine-oxidase A en B inhibitoren eveneens inwerken op de catecholaminebanen, zij het via een ander mechanisme als bupropion, is gelijktijdig gebruik van bupropion en monoamine-oxidase-inhibitoren (MAOI's) tegenaangewezen (zie rubriek 4.3) omwille van het toegenomen risico van bijwerkingen ten gevolge van hun gelijktijdige toediening. Er moet minstens 14 dagen tussentijd nageleefd worden tussen de stopzetting van onomkeerbare MAOI's en het starten van de behandeling met bupropion. Voor omkeerbare MAOI's volstaat een tussentijd van 24 uur.

#### Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen

Hoewel ze niet worden gemetaboliseerd door het CYP2D6-isoenzym, remmen bupropion en zijn voornaamste metaboliet hydroxybupropion de CYP2D6-activiteit. Gelijktijdige toediening van bupropion en desipramine aan gezonde vrijwilligers, die snelle metabolisateurs van het CYP2D6-isoenzym zijn, resulteerde in grote (twee tot vijf-voudige) toenames van de  $C_{max}$  en de AUC van desipramine. Remming van CYP2D6 was gedurende minstens 7 dagen na inname van de laatste dosis bupropion aanwezig.

Gelijktijdige therapie met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index, die voornamelijk door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, moet worden begonnen aan de onderkant van het doseringsbereik van het gelijktijdige geneesmiddel. Zulke geneesmiddelen zijn bepaalde antidepressiva (bijv. desipramine, imipramine), antipsychotica (bijv. risperidon, thioridazine), bètablokkers (bijv. metoprolol), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en klasse 1C anti-aritmica (bijv. propafenon, flecaïnide). Wanneer bupropion wordt toegevoegd aan een behandelingsregime van een patiënt die reeds zo'n geneesmiddel ontvangt, dient de noodzaak tot dosisverlaging van de bestaande medicatie te worden overwogen. In deze gevallen dient het verwachte voordeel van de behandeling met bupropion nauwkeurig te worden afgewogen tegen de potentiële risico's.

Er zijn postmarketingmeldingen van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer bupropion gelijktijdig wordt toegediend met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die een metabole activatie via CYP2D6 nodig hebben om werkzaam te zijn (bijv. tamoxifen), kunnen een verminderde werkzaamheid hebben als ze tegelijkertijd worden toegediend met CYP2D6-remmers zoals bupropion (zie rubriek 4.4).

Hoewel citalopram (een SSRI) niet primair wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, verhoogde bupropion in een studie de  $C_{max}$  en AUC van citalopram met 30% respectievelijk 40%.

Gelijktijdige toediening van digoxine met bupropion kan de digoxinespiegels verlagen. Op basis van een 'cross-study'-vergelijking werd de  $AUC_{0-24u}$  van digoxine bij gezonde vrijwilligers verlaagd en de renale klaring verhoogd. Clinici moeten zich ervan bewust zijn dat de digoxinespiegels kunnen stijgen na het staken van bupropion en dat de patiënt moet worden gecontroleerd op mogelijke digoxine-intoxicatie.

#### Het effect van andere geneesmiddelen op bupropion

Bupropion wordt voornamelijk door het cytochroom P450 CYP2B6 gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die via het CYP2B6 iso-enzym het metabolisme van bupropion kunnen beïnvloeden (bijv. CYP2B6-substraten: cyclofosfamide, ifosfamide, en CYP2B6-remmers: orfenadrine, ticlopidine, clopidogrel) kunnen resulteren in verhoogde bupropionplasma'spiegels en verlaagde spiegels van de actieve metaboliet hydroxybupropion. De klinische gevolgen van de remming van het metabolisme van bupropion via het CYP2B6-enzym en de veranderingen hierdoor in de bupropion-hydroxybupropion-ratio zijn momenteel onbekend.

Aangezien bupropion uitgebreid wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer bupropion gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze metabolisme kunnen induceren (bijv.

carbamazepine, fenytoïne, ritonavir, efavirenz) of remmen (bijv. valproaat), omdat zij de klinische werkzaamheid en veiligheid van bupropion kunnen beïnvloeden.

In een aantal studies bij gezonde vrijwilligers verlaagde ritonavir (100 mg tweemaal daags of 600 mg tweemaal daags) of ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg tweemaal daags de blootstelling aan bupropion en zijn belangrijkste metabolieten op een dosisafhankelijke wijze met ongeveer 20 tot 80% (zie rubriek 5.2). Op vergelijkbare wijze verminderde efavirenz 600 mg eenmaal daags gedurende twee weken bij gezonde vrijwilligers de blootstelling aan bupropion met ongeveer 55%. De klinische consequenties van een verminderde blootstelling zijn onduidelijk, maar kunnen onder meer een afgenomen werkzaamheid omvatten bij de behandeling van ernstige depressie. Het is mogelijk dat patiënten die een van deze geneesmiddelen in combinatie met bupropion krijgen, een hogere dosis bupropion nodig hebben, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion dient niet te worden overschreden.

#### Informatie over andere interacties

Toediening van bupropion aan patiënten die gelijktijdig levodopa of amantadine gebruiken, moet met voorzichtigheid gebeuren. Beperkte klinische gegevens suggereren een hogere incidentie van bijwerkingen (bijv. misselijkheid, braken en neuropsychiatrische gebeurtenissen – zie rubriek 4.8) bij patiënten die bupropion gelijktijdig met 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 alcoholtolerantie bij patiënten die alcohol dronken tijdens een behandeling met bupropion. Het gebruik van alcohol tijdens een behandeling met bupropion moet daarom worden geminimaliseerd of vermeden.

Er zijn geen farmacokinetische studies met bupropion en gelijktijdig toegediende benzodiazepinen gedaan. Gebaseerd op de *in vitro* metabolische activiteiten is er geen reden voor een dergelijke interactie. Na gecombineerde toediening van bupropion met diazepam bij gezonde vrijwilligers was er minder sedatie dan wanneer diazepam alleen werd toegediend.

Er is geen systematische evaluatie van de combinatie van bupropion met antidepressiva (behalve desipramine en citalopram), benzodiazepinen (behalve diazepam) of neuroleptica. De klinische ervaring met sint-janskruid is ook beperkt.

Gelijktijdig gebruik van bupropion en een transdermaal nicotinesysteem kan resulteren in bloeddrukverhoging.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Enkele epidemiologische studies naar uitkomsten van zwangerschappen na blootstelling van de moeder aan bupropion in het eerste trimester hebben aanwijzingen gegeven voor een associatie met een verhoogd risico op bepaalde aangeboren cardiovasculaire afwijkingen, in het bijzonder ventrikel-septumdefecten en hartdefecten van de linker uitstroombaan. In diverse studies zijn deze bevindingen niet consistent. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). bupropion mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bupropion noodzakelijk maakt en alternatieve behandelingen geen optie zijn.

### Borstvoeding

Bupropion en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Een beslissing om de borstvoeding of de behandeling met bupropion te staken moet worden genomen, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de pasgeborene/zuigeling tegen het voordeel van de behandeling met bupropion voor de moeder.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot het effect van bupropion op de vruchtbaarheid bij de mens. Een reproductiestudie bij ratten leverde geen bewijs voor verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Net als andere geneesmiddelen met een werking op het CZS kan bupropion van invloed zijn op het vermogen om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen of cognitieve en motorische vaardigheden vereisen. Patiënten moeten daarom voorzichtigheid betrachten voordat ze een voertuig gaan besturen of machines gaan bedienen totdat ze redelijk zeker weten dat bupropion hun prestaties niet negatief beïnvloedt.

#### 4.8 Bijwerkingen

De lijst hieronder biedt informatie over de bijwerkingen die tijdens klinische ervaring zijn geïdentificeerd, ingedeeld naar frequentie en systeem-/orgaanklasse.

De bijwerkingen worden weergegeven in volgorde van frequentie volgens de volgende conventie: *zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *vaak* ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); *soms* ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); *zelden* ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); *zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ); *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed-lymfestelselaandoeningen	en	Niet bekend	Anemie, leukopenie en trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*		Vaak	Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria
		Zeer zelden	Ernstigere overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen en anafylactische shock. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld samen met huiduitslag en andere symptomen die wijzen op vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen lijken op serumziekte.
Voedings-stofwisselingsstoornissen	en	Vaak	Anorexie
		Soms	Gewichtsverlies
		Zeer zelden	Bloedglucosestoornissen
		Niet bekend	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen		Zeer vaak	Slapeloosheid (zie rubriek 4.2)
		Vaak	Onrust, angst
		Soms	Depressie (zie rubriek 4.4), verwardheid
		Zeer zelden	Agressie, vijandigheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, hallucinaties, abnormale dromen waaronder nachtmerries, depersonalisatie, waanvoorstellingen, paranoïde ideevorming
		Niet bekend	Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag <sup>***</sup> , psychose, dysphemia, paniekaanval
Zenuwstelselaandoeningen		Zeer vaak	Hoofdpijn
		Vaak	Tremor, duizeligheid, smaakstoornissen
		Soms	Concentratiestoornissen
		Zelden	Convulsies (zie hieronder) **
		Zeer zelden	Dystonie, ataxie, parkinsonisme, incoördinatie, geheugenstoornis, paresthesie, syncope
		Niet bekend	Serotoninesyndroom <sup>****</sup>
Oogaandoeningen		Vaak	Visuele stoornissen
Evenwichtsorgaan-ooraandoeningen	en	Vaak	Tinnitus
Hartaandoeningen		Soms	Tachycardie

	Zeer zelden	Palpaties
Bloedvataandoeningen	Vaak	Verhoogde bloeddruk (soms ernstig), blozen
	Zeer zelden	Vasodilatatie, orthostatische hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, maagdarmsstoornissen waaronder misselijkheid en braken
	Vaak	Buikpijn, obstipatie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Verhoogde leverenzymen, geelzucht, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen*	Vaak	Huiduitslag, pruritus, zweten
	Zeer zelden	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, verergering van psoriasis, alopecia
	Niet bekend	Verergering van het systemische lupus erythematosus-syndroom, cutane lupus erythematosus, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en	Zeer zelden	Spiertrekkingen
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Pollakisurie en/of urineretentie, urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts, pijn op de borst, asthenie

\* Overgevoeligheid kan zich uiten in huidreacties. Zie "Immuunsysteemaandoeningen" en "Huid- en onderhuidaandoeningen".

\*\* De incidentie van convulsies is ongeveer 0,1% (1/1.000). De meest voorkomende typen convulsies zijn gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies, een convulsietype dat in sommige gevallen kan resulteren in post-ictale verwardheid of geheugenstoornis (zie rubriek 4.4).

\*\*\* Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld tijdens behandeling met bupropion of kort na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4)

\*\*\*\* Het serotoninesyndroom kan optreden als gevolg van een interactie tussen bupropion en een serotonerg geneesmiddel zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) of serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI) (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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Overdosering**

Acute inname van meer dan 10-maal de maximale therapeutische dosis is gerapporteerd. Naast de effecten vermeld als "Bijwerkingen" resulteerde overdosering in symptomen zoals slaperigheid, bewustzijnsverlies en/of veranderingen in het elektrocardiogram (ECG), zoals geleidingsstoornissen (waaronder QRS-verlenging), aritmieën en tachycardie. QTc-verlenging is ook gemeld, maar werd over het algemeen gezien in combinatie met QRS-verlenging en versneld hartritme. Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder gevolgen, is in zeldzame gevallen overlijden in verband met bupropion gemeld bij patiënten die een grote overdosis hadden ingenomen. Het serotoninesyndroom is ook gemeld.

#### Behandeling:

In geval van overdosering wordt ziekenhuisopname geadviseerd. ECG en vitale functies moeten worden bewaakt.

Zorg voor een vrije luchtweg, zuurstoftoediening en ventilatie. Het gebruik van actieve kool wordt aanbevolen. Er is geen specifiek antidotum voor bupropion bekend. Verdere behandeling dient op klinische geleide te

geschieden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antidepressiva, ATC-code: N06 AX12.

#### Werkingsmechanisme

Bupropion is een selectieve remmer van de neuronale heropname van catecholaminens (noradrenaline en dopamine) met minimale effecten op de heropname van indolamines (serotonine) en is geen remmer van beide monoamineoxidases. Het werkingsmechanisme van bupropion als antidepressivum is onbekend. Het wordt echter aangenomen dat de werking wordt gemedieerd door noradrenerge en/of dopaminerge mechanismen.

#### Klinische werkzaamheid

Het antidepressieve effect van bupropion is bestudeerd in een klinisch programma met een totaal van 1155 patiënten met een ernstige depressieve stoornis (MDD) die bupropion (tabletten met geregleerde afgifte) gebruikten en 1868 patiënten die bupropion (tabletten met verlengde afgifte (SR)) gebruikten. Zeven van deze studies onderzochten de werkzaamheid van bupropion (tabletten met geregleerde afgifte); hiervan werden 3 studies in de EU uitgevoerd met doseringen tot maximaal 300 mg/dag en 4 studies werden in de Verenigde Staten uitgevoerd met een flexibel doseringsregime tot maximaal 450 mg/dag. Daarbij worden negen studies naar MDD met bupropion (SR) beschouwd als ondersteunend gebaseerd op bio-equivalentie van bupropion (tabletten met geregleerde afgifte) (eenmaal daags) en SR (tweemaal daags).

Bupropion (tabletten met geregleerde afgifte) vertoonde een statistisch significante superioriteit boven placebo gemeten als verbetering van de totale score volgens de Montgomery-Asberg Depressie Beoordelingsschaal (MADRS) in één van twee identieke studies met gebruik van doseringen variërend van 150 tot 300 mg. De respons- en remissie aantallen waren eveneens statistisch significant hoger met bupropion (tabletten met geregleerde afgifte) dan met placebo. In een derde studie bij patiënten op leeftijd werd statistische superioriteit boven placebo niet bereikt op de primaire parameter, de gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde in MADRS ('Last Observation Carried Forward' eindpunt), hoewel statistisch significante effecten werden waargenomen in een secundaire (Observed Case) analyse.

Er werd op het primaire eindpunt een significant voordeel aangetoond in twee van de vier studies met bupropion (tabletten met geregleerde afgifte) (300-450 mg) in de Verenigde Staten. Eén van deze twee studies met positief resultaat was een placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met een ernstige depressieve stoornis (MDD) en de andere was een actief-gecontroleerde studie bij patiënten met een ernstige depressieve stoornis (MDD).

In een terugvalpreventiestudie werden patiënten die reageerden op acht weken acute behandeling met open-label bupropion SR (300 mg/dag), gerandomiseerd naar ofwel bupropion SR ofwel placebo gedurende een verdere periode van 44 weken. Bupropion SR vertoonde een statistisch significante superioriteit op het primaire eindpunt in vergelijking tot placebo ( $P < 0,05$ ). De incidentie van aanhoudend effect tijdens de 44 weken durende dubbelblinde follow-up periode was respectievelijk 64% voor bupropion SR en 48% voor placebo.

#### Klinische veiligheid

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

In een retrospectieve studie werd er bij meer dan duizend blootstellingen aan bupropion in het eerste trimester

geen groter aantal aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen waargenomen dan met het gebruik van andere antidepressiva.

In een retrospectieve analyse waarbij gegevens zijn gebruikt uit het National Birth Defects Prevention Study werd een statistisch significant verband waargenomen tussen het optreden van een hartdefect aan de linker uitstroombaan bij zuigelingen en zelf gemeld gebruik van bupropion in de vroege zwangerschap. Er is geen verband waargenomen tussen bupropiongebruik van de moeder en andere vormen van hartdefecten of alle gecombineerde categorieën hartdefecten.

Een nadere analyse van de gegevens uit het Slone Epidemiology Center Birth Defects Study vond geen statistisch significante toename van hartdefecten aan de linker uitstroombaan bij bupropiongebruik door de moeder. Er werd echter een statistisch significant verband waargenomen voor ventrikelseptumdefecten na het gebruik van alleen bupropion tijdens het eerste trimester.

In een studie bij gezonde vrijwilligers werd na 14 dagen behandeling met bupropion tabletten met gereguleerde afgifte (450 mg/dag) tot "steady state" in vergelijking tot placebo, geen klinisch significant effect op het QTcF-interval gezien.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van 300 mg bupropionhydrochloride eenmaal daags als een tablet met gereguleerde afgifte aan gezonde vrijwilligers, worden maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) van ongeveer 160 ng/ml waargenomen na ongeveer 5 uur. Bij "steady state" zijn de  $C_{max}$ - en AUC-waarden van hydroxybupropion ongeveer drie respectievelijk veertienmaal hoger dan die van bupropion. De  $C_{max}$  van threohydrobupropion bij "steady state" is vergelijkbaar met die van bupropion en de AUC is ongeveer vijf keer hoger, terwijl de plasmaconcentraties van erythrohydrobupropion vergelijkbaar zijn met die van bupropion. Piekplasma'spiegels van hydroxybupropion worden na 7 uur bereikt, terwijl die van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion worden bereikt na 8 uur. De AUC- en  $C_{max}$ -waarden van bupropion en zijn actieve metabolieten hydroxybupropion en threohydrobupropion stijgen dosisproportioneel over een doseringsbereik van 50-200 mg na eenmalige toediening en over een doseringsbereik van 300-450 mg/dag na langdurige toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van bupropion is niet bekend; gegevens over uitscheiding in de urine tonen echter aan dat ten minste 87% van de bupropion-dosis wordt geabsorbeerd.

De absorptie van bupropion tabletten met gereguleerde afgifte wordt niet significant beïnvloed wanneer het gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen.

### Distributie

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

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

Bupropion en zijn actieve metabolieten worden in de menselijke moedermelk uitgescheiden. Uit dierstudies blijkt dat bupropion en zijn actieve metabolieten de bloed-hersenbarrière en de placenta passeren. Positron Emissie Tomografie studies bij gezonde vrijwilligers tonen aan dat bupropion in het centrale zenuwstelsel doordringt en bindt aan het dopamine-heropname transporteiwit in het striatum (ongeveer 25% bij 150 mg tweemaal daags).

### Biotransformatie

Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij 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 plasmaspiegels 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 voornamelijk door CYP2B6 wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion, terwijl CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 en 2E1 hierbij minder betrokken zijn. Daarentegen wordt threohydrobupropion gevormd door carbonylreductie, maar niet door cytochroom-P450-isoenzymen (zie rubriek 4.5). De inhiberende potentie van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion op cytochroom P450 is niet onderzocht.

Bupropion en hydroxybupropion zijn beide remmers van het CYP2D6-isoenzym met Ki-waarden van respectievelijk 21 en 13,3  $\mu\text{M}$  (zie rubriek 4.5).

Er is aangetoond dat bupropion zijn eigen metabolisme induceert bij dieren na subchronische toediening. Bij de mens is echter geen bewijs voor enzyminductie van bupropion of hydroxybupropion gevonden bij gezonde vrijwilligers of patiënten die gedurende 10 tot 45 dagen aanbevolen doses bupropionhydrochloride ontvingen.

### Eliminatie

Na orale toediening van 200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropion bij de mens werd 87% en 10% van de radioactieve dosis in respectievelijk de urine en de feces teruggevonden. De fractie van de dosis bupropion die onveranderd werd uitgescheiden, was slechts 0,5%. Dit resultaat is consistent met het uitgebreide metabolisme van bupropion. Minder dan 10% van deze  $^{14}\text{C}$ -dosis werd uitgescheiden in de urine als actieve metabolieten.

De gemiddelde schijnbare klaring na orale toediening van bupropionhydrochloride is ongeveer 200 l/uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van bupropion is ongeveer 20 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van hydroxybupropion is ongeveer 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijden van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion zijn langer (respectievelijk 37 en 33 uur) en de "steady-state" AUC-waarden zijn respectievelijk 8 en 1,6 keer hoger dan die van bupropion. "Steady state" van bupropion en zijn metabolieten wordt binnen acht dagen bereikt.

Het onoplosbare omhulsel van de tabletten met gereguleerde afgifte kan tijdens de gastro-intestinale route intact blijven en kan in de feces uitgescheiden worden.

### Speciale patiëntenpopulaties:

#### *Nierinsufficiëntie*

De eliminatie van bupropion en zijn belangrijkste actieve metabolieten kan verlaagd zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Beperkte gegevens bij patiënten met nierfalen in het eindstadium of met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie geven aan dat blootstelling aan bupropion en/of zijn metabolieten was toegenomen (zie rubriek 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet statistisch significant anders bij patiënten met een lichte tot matige cirrose dan die bij gezonde vrijwilligers, hoewel meer variabiliteit tussen individuele patiënten werd waargenomen (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met ernstige levercirrose waren de  $C_{\text{max}}$  en AUC sterk verhoogd (gemiddeld verschil respectievelijk 70% en driemaal hoger) en waren variabelere in vergelijking tot de waarden bij gezonde vrijwilligers; de gemiddelde halfwaardetijd was ook langer (ongeveer 40%). Voor hydroxybupropion was de gemiddelde  $C_{\text{max}}$  lager (ongeveer 70%), de gemiddelde AUC vertoonde een trend naar

toename (van ongeveer 30%), de mediane  $t_{max}$  was later (ongeveer 20 uur), en de gemiddelde halfwaardetijden waren langer (ongeveer viermaal) dan bij gezonde vrijwilligers. Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion vertoonde de gemiddelde  $C_{max}$  een trend naar daling (van ongeveer 30%), de gemiddelde AUC een trend naar stijging (van ongeveer 50%), de mediane  $t_{max}$  was later (ongeveer 20 uur), en de gemiddelde halfwaardetijd was langer (ongeveer tweemaal) dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3).

#### *Ouderen*

Farmacokinetiekstudies bij ouderen hebben verschillende resultaten laten zien. Een studie met enkelvoudige doses heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van bupropion en zijn metabolieten bij ouderen niet verschillend is van die bij jongere volwassenen. Een andere farmacokinetiekstudie, met enkelvoudige en meervoudige doses, suggereerde dat accumulatie van bupropion en zijn metabolieten mogelijk in hogere mate zou kunnen optreden bij ouderen. Klinische ervaring heeft geen verschillen in verdraagbaarheid tussen ouderen en jongere patiënten laten zien, maar een mogelijk grotere gevoeligheid bij ouderen kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

#### In-vitro afgifte van bupropion met alcohol

*In-vitro* testen hebben aangetoond dat bupropion sneller vrijkomt uit de tabletten met gereguleerde afgifte (tot 20% opgelost na 2 uur) bij hogere alcoholconcentraties (tot 40%) (zie rubriek 4.5).

### **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/m<sup>2</sup> (er zijn geen systemische gegevens over de blootstelling beschikbaar), werd enkel een lichte toename van skeletvariëaties 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.

Bij dierstudies veroorzaakten dosissen bupropion, verschillende malen hoger dan deze voor mensen, onder andere de volgende dosisgebonden symptomen: bij ratten ataxie en convulsies, bij honden algemene zwakte, beven en braken en bij beide diersoorten toegenomen sterfte. Omwille van de enzyminductie bij dieren doch niet bij mensen waren de systemische blootstellingen bij dieren vergelijkbaar met de systemische blootstellingen bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis.

In dierstudies zijn veranderingen in de lever gezien, maar deze reflecteren de werking van een leverenzyminductor. In de aanbevolen doseringen bij de mens induceert bupropion niet zijn eigen metabolisme. Dit suggereert dat de bevindingen in de lever van proefdieren slechts van beperkte betekenis zijn voor de evaluatie en risico-inschatting van bupropion.

Genotoxiciteitsgegevens tonen aan dat bupropion een zwak bacterieel mutageen is doch niet mutageen is voor zoogdieren. Daarom is het geen genotoxische stof voor mensen. Studies bij muizen en ratten bevestigen de afwezigheid van carcinogeniciteit bij deze diersoorten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Hydroxypropylcellulose (353-658 mPa) (E463) (bevat siliciumdioxide)

Geslicifitseerde microkristallijne cellulose  
Stearinezuur (type 50)  
Magnesiumstearaat  
Gezuiverd water.

Tabletfilmomhulling

*Eerste filmomhulling*

Ethylcellulose (E462)

Hydroxypropylcellulose

Titaandioxide (E171)

Triethylcitraat (E1505).

*Tweede filmomhulling*

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer

Talk (E553b).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na eerste opening: 3 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor het ongeopende geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Na eerste opening: Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in HDPE-flessen met een verzegelde kindveilige PP-schroefdop met geïntegreerd droogmiddel.

Verpakkingsgrootten: fles van: 7, 30 of 90 tabletten.

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.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

BE550906

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/12/2019

Datum van laatste verlening van de vergunning: 07/04/2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 12/2025.

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026.