

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupropion Sandoz 150 mg tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 150 mg bupropionhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Witte tot lichtgele, ronde, biconvexe tabletten (diameter ongeveer 7,5 mm), aan beide zijden vlak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bupropion Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van majeure depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 150 mg, toegediend eenmaal per dag. In klinische studies werd geen optimale dosis aangetoond. Als na 4 weken behandeling met 150 mg geen verbetering wordt vastgesteld, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg, toegediend eenmaal daags. Tussen twee doses moet een interval van minstens 24 uur gerespecteerd worden.

Het effect van bupropion treedt in vanaf 14 dagen na instelling van de behandeling. Zoals met alle antidepressiva kan het volledige antidepressieve effect van Bupropion Sandoz pas merkbaar zijn na verschillende weken behandeling.

Patiënten met depressie moeten voldoende lang - gedurende minstens 6 maanden - worden behandeld om te garanderen dat ze symptoomvrij zijn.

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, die vaak tijdelijk is. Slapeloosheid kan worden verminderd door toediening voor het slapengaan te vermijden (op voorwaarde dat er minstens 24 uur tussen twee toedieningen zit).

Pediatrische patiënten

Bupropion Sandoz is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4). De veiligheid en werkzaamheid van Bupropion Sandoz bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Ouderen

De werkzaamheid bij ouderen is minder duidelijk. In een klinische studie volgden ouderen hetzelfde dosisschema als volwassenen (zie Gebruik bij volwassenen). Een grotere gevoeligheid bij bepaalde oudere personen kan niet uitgesloten worden.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Bupropion Sandoz bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4). Wegens de verhoogde variabiliteit in de farmacokinetiek bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen bedraagt de aanbevolen dosering bij deze patiënten 150 mg eenmaal daags.

Nierinsufficiëntie

De aanbevolen dosering bij deze patiënten is 150 mg eenmaal daags omdat bupropion en zijn actieve metabolieten zich bij deze patiënten meer dan normaal kunnen opstapelen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Bupropion Sandoz tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd omdat dit aanleiding kan geven tot een verhoogd risico op bijwerkingen, inclusief epileptische aanvallen.

Bupropion Sandoz tabletten kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel.

Stopzetting van de therapie

Hoewel onttrekkingsreacties (gemeten als spontaan gerapporteerde voorvallen en niet op basis van meetschalen) in klinische studies niet werden vastgesteld met Bupropion Sandoz, kan een afbouwperiode in overweging genomen worden. Bupropion is een selectieve inhibitor van de neuronale heropname van catecholamines en een reboundeffect of onttrekkingsreacties kunnen niet uitgesloten worden.

4.3 Contra-indicaties

Bupropion Sandoz is tegenaangewezen bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bupropion Sandoz is tegenaangewezen bij patiënten die een ander geneesmiddel nemen dat bupropion bevat, omdat de incidentie van epileptische aanvallen dosisafhankelijk is, en om overdosering te vermijden.

Bupropion Sandoz is tegenaangewezen bij patiënten die een epileptische stoornis of een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen hebben.

Bupropion Sandoz is tegenaangewezen bij patiënten met een gekende tumor van het centrale zenuwstelsel.

Bupropion Sandoz is tegenaangewezen bij patiënten die - om het even wanneer tijdens de behandeling - plots ontnemen van alcohol of een geneesmiddel waarvan geweten is dat het gepaard gaat met risico op epileptische aanvallen bij stopzetting van de behandeling (in het bijzonder benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen).

Bupropion Sandoz is tegenaangewezen bij patiënten met ernstige levercirrose.

Bupropion Sandoz is tegenaangewezen bij patiënten met een diagnose van boulimie of anorexia nervosa, nu of in het verleden.

Gelijktijdig gebruik van Bupropion Sandoz en monoamineoxidase-inhibitoren (MAOI's) is tegenaangewezen. Tussen stopzetting van onomkeerbare MAOI's en het begin van de behandeling met Bupropion Sandoz moeten ten minste 14 dagen zitten. Voor omkeerbare MAOI's volstaat 24 uur.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Epileptische aanvallen

De aanbevolen dosering bupropion tabletten met gereguleerde afgifte mag niet overschreden worden omdat bupropion gepaard gaat met een dosisgerelateerd risico op epileptische aanvallen. De globale incidentie van epileptische aanvallen met bupropion tabletten met gereguleerde afgifte in klinische studies met doses tot 450 mg/dag bedroeg ongeveer 0,1%.

Er is een verhoogd risico op epileptische aanvallen met het gebruik van Bupropion Sandoz in aanwezigheid van voorbeschikkende factoren die de convulsiedrempel verlagen. Daarom moet Bupropion Sandoz voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een of meer aandoeningen die voorbeschikken voor een verlaagde convulsiedrempel.

Alle patiënten moeten worden onderzocht op voorbeschikkende factoren. Mogelijke voorbeschikkende factoren zijn:

- Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze de convulsiedrempel verlagen (bv. antipsychotica, antidepressiva, geneesmiddelen tegen malaria, tramadol, theofylline, systemische steroïden, quinolonen en sederende antihistaminica)
- Alcoholmisbruik (zie ook rubriek 4.3)
- Voorgeschiedenis van hoofdtrauma
- Diabetes die wordt behandeld met bloedsuikerverlagende geneesmiddelen of insuline
- Gebruik van stimulerende middelen of vermageringsproducten

Bupropion Sandoz moet worden stopgezet en is niet aanbevolen bij patiënten die een aanval krijgen terwijl ze behandeld worden.

Interacties (zie rubriek 4.5)

Als gevolg van farmacokinetische interacties kunnen de plasmaconcentraties van bupropion of zijn metabolieten veranderen; dit kan de kans op bijwerkingen (bv. droge mond, slapeloosheid, epileptische aanvallen) verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer bupropion wordt toegediend samen met geneesmiddelen die het metabolisme van bupropion kunnen induceren of inhiberen.

Bupropion inhibeert het metabolisme door cytochroom P450 2D6. Voorzichtigheid is geboden wanneer geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd, gelijktijdig toegediend worden.

In de literatuur is aangetoond dat geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, aanleiding kunnen geven tot verlaagde concentraties endoxifen, de actieve metaboliet van tamoxifen. Daarom moet het gebruik van bupropion, een inhibitor van CYP2D6, waar mogelijk vermeden worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Neuropsychiatrie

Zelfmoord/zelfmoordgedachten of klinische verergering

Depressie is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten, zelfverminking en zelfmoord (suïcidegerelateerde voorvallen). Dit risico blijft aanwezig totdat significante remissie optreedt. Omdat verbetering mogelijk niet optreedt tijdens de eerste behandelingsweken, moeten de patiënten nauwlettend in de gaten worden gehouden totdat verbetering optreedt. De klinische ervaring toont aan dat het zelfmoordrisico kan toenemen in de vroege genezingsfase.

Patiënten met een voorgeschiedenis van suïcidegerelateerde voorvallen, of patiënten die blijken te geven van significante zelfmoordgedachten voor het begin van de behandeling, lopen een groter risico op zelfmoordgedachten of -pogingen en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden opgevolgd. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen bracht een verhoogd risico op suïcidaal gedrag onder antidepressiva aan het licht in vergelijking met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Nauwlettend toezicht op patiënten en in het bijzonder diegenen met een hoog risico moet de geneesmiddelenbehandeling vergezellen, vooral in het begin van de behandeling en bij dosiswijzigingen. Patiënten (en personen die hen verzorgen) moeten worden ingelicht over de noodzaak van opvolging van eender welke klinische verergering, zelfmoordgedrag of -gedachten en ongewone gedragswijzigingen. In het geval deze optreden, moet onmiddellijk medisch advies ingewonnen worden.

Men moet weten dat het optreden van bepaalde neuropsychiatrische symptomen verband kan houden met de onderliggende ziekte toestand of met de geneesmiddelenbehandeling (zie Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis hieronder; zie rubriek 4.8).

Wijziging van het behandelingschema moet overwogen worden, ook de mogelijkheid om de toediening van het geneesmiddel te staken, bij patiënten die last krijgen van zelfmoordgedachten/-gedrag, vooral als deze symptomen ernstig zijn, plots verschijnen of geen deel uitmaken van de symptomen van de patiënt bij aanmelding.

Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis

Er zijn neuropsychiatrische symptomen gemeld (zie rubriek 4.8). In het bijzonder werden psychotische en manische symptomen vastgesteld, voornamelijk bij patiënten met een gekende voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte. Daarnaast kan een majeure depressieve episode de eerste manifestatie van een bipolaire stoornis zijn. Algemeen wordt aangenomen (hoewel dit niet is aangetoond in klinische studies) dat de behandeling van een dergelijke episode met alleen een antidepressivum, de kans op de versnelling van een gemengde/manische episode kan verhogen bij patiënten met een risico op bipolaire stoornis. Beperkte klinische gegevens over het gebruik van bupropion in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis lijken te wijzen op een laag percentage overgang naar manie. Vóór instelling van de behandeling met een antidepressivum moeten patiënten adequaat worden gescreend om na te gaan of ze een risico lopen op bipolaire stoornis; deze screening moet een gedetailleerde psychiatrische voorgeschiedenis omvatten, inclusief een familiale voorgeschiedenis van zelfmoord, bipolaire stoornis en depressie.

Gegevens bij dieren lijken te wijzen op mogelijk misbruik. Studies naar de vatbaarheid voor misbruik bij mensen en uitgebreide klinische ervaring tonen echter aan dat de kans op misbruik met bupropion laag is.

De klinische ervaring met bupropion bij patiënten die elektroconvulsietherapie (ECT) krijgen, is beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die ECT-therapie krijgen samen met een behandeling met bupropion.

Overgevoeligheid

De toediening van Bupropion Sandoz moet onmiddellijk worden gestaakt als patiënten tijdens de behandeling overgevoelighedsreacties vertonen. Clinici moeten zich ervan bewust zijn dat de symptomen kunnen verergeren of terugkeren na stopzetting van Bupropion Sandoz en moeten ervoor zorgen dat er lang genoeg (minstens een week) een symptomatische behandeling wordt toegediend. De symptomen zijn meestal huiduitslag, pruritus, urticaria of borstkaspijn; ernstigere reacties kunnen zijn: angio-oedeem, dyspneu/bronchospasme, anafylactische shock, en erythema multiforme. Ook artralgie, myalgie en koorts zijn gemeld in combinatie met huiduitslag en andere symptomen die wijzen op uitgestelde overgevoeligheid (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterden de symptomen na stopzetting van bupropion en instelling van een behandeling met antihistaminica of corticosteroiden, en verdwenen ze met de tijd.

Hart- en vaataandoeningen

Er bestaat beperkte klinische ervaring met het gebruik van bupropion om depressie te behandelen bij patiënten met hart- en vaataandoeningen. Voorzichtigheid is geboden als het geneesmiddel bij deze patiënten wordt gebruikt. Bupropion werd echter goed verdragen in studies naar rookstop bij patiënten met ischemische cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 5.1).

Bloeddruk

Bupropion bleek geen significante stijgingen in de bloeddruk te veroorzaken bij niet-depressieve patiënten met hypertensie van stadium I. In de klinische praktijk is echter hypertensie gemeld bij patiënten die bupropion kregen; in sommige gevallen kan die ernstig zijn (zie rubriek 4.8) en acute behandeling vereisen. Dit is vastgesteld bij patiënten met en zonder vooraf bestaande hypertensie.

Voor instelling van de behandeling moet de bloeddruk bepaald worden. Vervolgens moet de bloeddruk opgevolgd worden, vooral bij patiënten met vooraf bestaande hypertensie. Stopzetting van Bupropion Sandoz moet worden overwogen indien een klinische significante bloeddrukstijging wordt vastgesteld.

Gelijktijdig gebruik van bupropion en een nicotinepleister kan aanleiding geven tot een stijging van de bloeddruk.

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.

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.

Specifieke patiëntgroepen

Pediatrie patiënten

Behandeling met antidepressiva is geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag bij kinderen en adolescenten met een majeure depressieve stoornis en andere psychiatrische stoornissen.

Verminderde leverfunctie

Bupropion wordt in grote mate in de lever gemetaboliseerd tot actieve metabolieten, die verder gemetaboliseerd worden. Er werden geen statistisch significante verschillen in de farmacokinetiek van bupropion vastgesteld bij patiënten met lichte tot matige levercirrose vergeleken met gezonde vrijwilligers, maar de plasmaconcentraties van bupropion vertoonden een hogere interindividuele variabiliteit. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Bupropion Sandoz bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Alle patiënten met een verminderde leverfunctie moeten van nabij gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen (bv. slapeloosheid, droge mond, epileptische aanvallen) die zouden kunnen wijzen op hoge concentraties van het geneesmiddel of de metabolieten ervan.

Verminderde nierfunctie

Bupropion wordt hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden in de vorm van zijn metabolieten. Daarom kunnen bupropion en zijn actieve metabolieten zich bij patiënten met een verminderde nierfunctie sterker dan normaal opstapelen. De patiënt moet van nabij opgevolgd worden op mogelijke bijwerkingen (bv. slapeloosheid, droge mond, epileptische aanvallen), die zouden kunnen wijzen op hoge concentraties van het geneesmiddel of de metabolieten ervan (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De werkzaamheid bij ouderen is niet eenduidig aangetoond. In een klinisch onderzoek volgden oudere patiënten hetzelfde doseringsschema als volwassenen (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Een grotere gevoeligheid van sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten.

Beïnvloeding van urinetests

Omdat bupropion een amfetamineachtige chemische structuur heeft, beïnvloedt het de test die gebruikt wordt in sommige urinesneltests voor geneesmiddelen screening. Dit kan aanleiding geven tot vals-positieve resultaten, vooral voor amfetamines. Een positief resultaat moet altijd worden bevestigd met een meer specifieke techniek.

Onjuiste toedieningswegen

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

Serotonine syndroom

Er zijn na het in de handel brengen meldingen gedaan van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer Bupropion Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt aanbevolen om de patiënt goed te observeren, vooral wanneer de behandeling wordt opgestart of de dosis wordt verhoogd. Symptomen van serotoninesyndroom zijn onder meer veranderingen in de psychische toestand (bijv. opwinding, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, instabiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. overdreven reflexen, gebrek aan coördinatie, spierstijfheid), en/of maag-darmsymptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree). Als men serotoninesyndroom vermoedt, moet men, afhankelijk van de ernst van de symptomen, een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling overwegen.

Bupropion Sandoz bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met gereguleerde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien monoamineoxidase A- en B-inhibitoren ook inwerken op de catecholaminebanen, zij het via een ander mechanisme dan bupropion, is gelijktijdig gebruik van Bupropion Sandoz en monoamineoxidase-inhibitoren (MAOI's) tegenaangewezen (zie rubriek 4.3) omdat er een verhoogd risico bestaat op bijwerkingen als gevolg van de gelijktijdige toediening. Tussen stopzetting van onomkeerbare MAOI's en het begin van de behandeling met Bupropion Sandoz moeten ten minste 14 dagen zitten. Voor omkeerbare MAOI's volstaat 24 uur.

Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen

Hoewel het niet wordt gemetaboliseerd door het CYP2D6-iso-enzym, inhibeert bupropion, en zijn belangrijkste metaboliet hydroxybupropion, de CYP2D6-baan. Gelijktijdige toediening van bupropion en desipramine aan gezonde vrijwilligers van wie geweten was dat ze sterke metabolisatoren van het CYP2D6-iso-enzym waren, gaf aanleiding tot sterke (twee- tot vijfvoudige) stijgingen in de C_{max} en AUC van desipramine. De inhibitie van CYP2D6 was nog ten minste 7 dagen na de laatste dosis bupropion aanwezig.

Bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP2D6 moet het concomitante geneesmiddel opgestart worden in één van de lagere doses. Dergelijke geneesmiddelen zijn bepaalde antidepressiva (bv. desipramine, imipramine), antipsychotica (bv. risperidon, thioridazine), bètablokkers (bv. metoprolol), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en type 1C anti-aritmica (bv. propafenon, flecaïnide). Indien Bupropion Sandoz wordt toegevoegd aan het behandelingsschema van een patiënt die al een dergelijk geneesmiddel krijgt, moet de noodzaak van een dosisverlaging van het oorspronkelijke geneesmiddel worden overwogen. In deze gevallen moet het verwachte voordeel van behandeling met Bupropion Sandoz zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's.

Er zijn na het in de handel brengen meldingen gedaan van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer Bupropion Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die metabole activering door CYP2D6 vereisen om doeltreffend te zijn (bv. tamoxifen), kunnen een verlaagde werkzaamheid hebben wanneer ze gelijktijdig toegediend worden met CYP2D6-inhibitoren zoals bupropion (zie rubriek 4.4).

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

De 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. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat de digoxinespiegels kunnen stijgen na het stoppen met bupropion en dat de patiënt moet worden gecontroleerd op een mogelijke toxiciteit voor digoxine.

Het effect van andere geneesmiddelen op bupropion

Bupropion wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion, voornamelijk door het cytochroom P450 CYP2B6 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op het metabolisme van bupropion via het CYP2B6-iso-enzym (bv. CYP2B6-substraten: cyclofosfamide, ifosfamide, en CYP2B6-inhibitoren: orfenadrine, ticlopidine, clopidogrel), kan aanleiding geven tot verhoogde plasmaconcentraties van bupropion en lagere concentraties van de actieve metaboliet hydroxybupropion. De klinische gevolgen van de inhibitie van het metabolisme van bupropion via het CYP2B6-enzym en de hieruit voortvloeiende veranderingen in de verhouding bupropion-hydroxybupropion zijn momenteel onbekend.

Metamizol kan metaboliserende enzymen induceren, waaronder CYP2B6 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van metamizol met bupropion kan leiden tot een verlaging van de plasmaconcentraties van bupropion met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van metamizol; de klinische respons en/of de werkzame stofspiegels moeten zo nodig worden gecontroleerd.

Aangezien bupropion uitgebreid wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer bupropion wordt toegediend gelijktijdig met geneesmiddelen waarvan is geweten dat ze het metabolisme induceren (bv. carbamazepine, fenytoïne, ritonavir, efavirenz) of het metabolisme

inhiberen (bv. valproaat), omdat die de klinische werkzaamheid en veiligheid ervan kunnen beïnvloeden.

In een reeks studies bij gezonde vrijwilligers verminderde 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 de belangrijkste metabolieten ervan op een dosisafhankelijke manier met ongeveer 20 tot 80% (zie rubriek 5.2). Op dezelfde manier verminderde efavirenz 600 mg eenmaal daags gedurende twee weken de blootstelling aan bupropion met ongeveer 55% bij gezonde vrijwilligers. De klinische gevolgen van de verminderde blootstelling zijn onduidelijk maar een mogelijkheid is een verminderde werkzaamheid in de behandeling van majeure depressie. Patiënten die een van deze geneesmiddelen krijgen in combinatie met bupropion hebben mogelijk verhoogde doses bupropion nodig, maar de maximale aanbevolen dosering van bupropion mag niet worden overschreden.

Andere informatie over interacties

De gelijktijdige toediening van Bupropion Sandoz aan patiënten die levodopa of amantadine krijgen, moet voorzichtig gebeuren. Beperkte klinische gegevens wijzen op een hogere incidentie van bijwerkingen (bv. misselijkheid, braken en neuropsychiatrische voorvallen - zie rubriek 4.8) bij patiënten die bupropion samen met levodopa of amantadine toegediend krijgen.

Hoewel klinische gegevens niet wijzen op een farmacokinetische interactie tussen bupropion en alcohol, zijn er zeldzame meldingen geweest van nadelige neuropsychiatrische voorvallen of verminderde alcoholtolerantie bij patiënten die alcohol drinken tijdens behandeling met bupropion. Alcoholgebruik tijdens behandeling met Bupropion Sandoz moet zoveel mogelijk worden beperkt of vermeden.

Er zijn geen farmacokinetische studies gedaan met bupropion en gelijktijdig toegediende benzodiazepines. Op basis van in vitro gegevens over de metabole wegen wordt dergelijke interactie niet verwacht. Na gelijktijdige toediening van bupropion met diazepam aan gezonde vrijwilligers was er minder sedatie dan wanneer diazepam alleen werd toegediend.

Er is geen systematische evaluatie verricht van de combinatie van bupropion met antidepressiva (buiten desipramine en citalopram), benzodiazepines (buiten diazepam) of neuroleptica. Er is ook beperkte klinische ervaring met sint-janskruid.

Gelijktijdig gebruik van Bupropion Sandoz en een nicotinepleister (NTS, nicotine transdermal system) kan aanleiding geven tot een stijging van de bloeddruk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In bepaalde epidemiologische studies naar de afloop van een zwangerschap na blootstelling van de moeder aan bupropion in het eerste trimester is melding gemaakt van een associatie met een verhoogd risico op bepaalde aangeboren hart- en vaatafwijkingen, meer specifiek ventrikelseptumdefecten en defecten van het uitstroomkanaal van het linkerhart. De bevindingen zijn niet in alle studies consistent. Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3). Bupropion Sandoz mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met bupropion vereist en alternatieve behandelingen geen optie zijn.

Borstvoeding

Bupropion en de metabolieten ervan worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. De beslissing om geen borstvoeding te geven dan wel af te zien van therapie met Bupropion Sandoz moet worden genomen rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de baby en de winst van Bupropion Sandoz-therapie voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van bupropion op de menselijke vruchtbaarheid. Een reproductiviteitsstudie bij ratten leverde geen bewijs van een verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Zoals met andere geneesmiddelen die inwerken op het CZS kan bupropion het vermogen beïnvloeden om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen of motorische en cognitieve vaardigheden vereisen. Patiënten moeten dus voorzichtig zijn bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines totdat ze redelijk zeker zijn dat Bupropion Sandoz geen nadelige invloed heeft op hun prestaties.

4.8 Bijwerkingen

De lijst hieronder geeft informatie over de bijwerkingen die zijn geïdentificeerd op basis van klinische ervaring, ingedeeld op basis van incidentie en het systeem/orgaanklassen.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie op basis van de volgende conventie: 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 ($< 1/10.000$); frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Frequentie niet bekend	Anemie, leukopenie en trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen *	Vaak	Overgevoelighedsreacties zoals urticaria
	Zeer zelden	Ernstigere overgevoelighedsreacties waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasme en anafylactische shock. Artralgie, myalgie en koorts zijn ook gemeld in combinatie met huiduitslag en andere symptomen die wijzen op uitgestelde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen lijken op serumziekte.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Geen eetlust (anorexia)
	Soms	Gewichtsverlies
	Zeer zelden	Bloedglucosestoornissen
	Frequentie niet bekend	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Insomnia (zie rubriek 4.2)
	Vaak	Agitatie, angst
	Soms	Depressie (zie rubriek 4.4), verwardheid
	Zeer zelden	Agressie, vijandigheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, hallucinaties, abnormale dromen inclusief nachtmerries, depersonalisatie, wanen, paranoïde gedachten
	Frequentie niet bekend	Zelfmoordgedachten en -gedrag***, psychose, dysphemia, paniekaanval
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Tremor, duizeligheid, smaakstoornissen
	Soms	Concentratiestoornissen
	Zelden	Epileptische aanvallen (zie onder)**
	Zeer zelden	Dystonie, ataxie, parkinsonisme, coördinatieproblemen, geheugenvermindering, paresthesie, syncope
	Frequentie	Serotoninesyndroom****

	niet bekend	
Oogaandoeningen	Vaak	Visuele stoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Oorsuizen
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie
	Zeer zelden	Hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	Vaak	Verhoogde bloeddruk (soms ernstig), overmatig blozen
	Zeer zelden	Vaatverwijding, posturale hypotensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, gastro-intestinale stoornissen inclusief nausea en braken
	Vaak	Buikpijn, verstopping
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
	Frequentie niet bekend	Verergering van het systemische lupus erythematoses-syndroom, cutane lupus erythematoses, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	Spiertrekkingen
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Frequent plassen en/of urineretentie, urineincontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts, pijn op de borst, asthenie

* Overgevoeligheid kan zich uiten in de vorm van huidreacties. Zie 'Immuunsysteemaandoeningen' en 'Huid- en onderhuidaandoeningen'.

** De incidentie van epileptische aanvallen bedraagt ongeveer 0,1% (1/1.000). Het meest voorkomende type epileptische aanvallen is veralgemeende tonisch-klonische aanvallen, een aanvalstype dat in sommige gevallen kan resulteren in postictale verwardheid of aantasting van het geheugen (zie rubriek 4.4).

*** Gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag zijn gerapporteerd tijdens behandeling met bupropion of bij vroege stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

**** Serotoninesyndroom kan voorkomen als gevolg van een interactie tussen bupropion en een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Acute inname van doses die 10 keer hoger zijn dan de maximale therapeutische dosis is gemeld. Naast deze voorvallen, die werden gemeld als bijwerkingen, leidde overdosering tot symptomen zoals sufheid, bewustzijnsverlies en/of veranderingen op het electrocardiogram (ecg) zoals geleidingsstoornissen (inclusief QRS-verlenging), ritmestoornissen en tachycardie. QTc-verlenging is eveneens gemeld maar werd meestal vastgesteld samen met QRS-verlenging en een verhoogde hartslag. Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder nasleep, zijn in zeldzame gevallen overlijdens gemeld onder bupropion bij patiënten die grote overdoses van het geneesmiddel hadden genomen. Serotoninesyndroom is ook gemeld.

Behandeling: In geval van een overdosering is een ziekenhuisopname aanbevolen. Het ecg en de vitale functies moeten bewaakt worden.

Zorg voor een adequate ademhaling, zuurstoftoevoer en ventilatie. Het gebruik van actieve kool is aanbevolen. Er is geen specifiek antidotum voor bupropion bekend. Verdere behandeling is aanbevolen waar klinisch aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Bupropion is een selectieve inhibitor van de neuronale heropname van catecholamines (noradrenaline en dopamine) met een minimaal effect op de heropname van indolamines (serotonines); het inhibeert geen monoamineoxidasen.

Het werkingsmechanisme van bupropion als antidepressivum is onbekend. Verondersteld wordt dat deze werking wordt gemedieerd door noradrenerge en/of dopaminerge mechanismen.

Klinische werkzaamheid

De antidepressieve werking van bupropion werd onderzocht in een klinisch programma waarbij in totaal 1.155 bupropion XR-patiënten en 1.868 bupropion SR-patiënten met een majeure depressieve stoornis (MDD, Major Depressive Disorder) betrokken waren. In zeven van de studies werd de werkzaamheid van bupropion XR onderzocht: Drie studies werden uitgevoerd in de EU met doses tot 300 mg/dag en 4 werden er uitgevoerd in de VS met een flexibel dosisbereik tot 450 mg/dag. Daarnaast worden 9 studies bij MDD met bupropion SR beschouwd als een bevestiging op basis van de bio-equivalentie van bupropion XR tablet (eenmaal daags) en de SR tablet (tweemaal daags).

Bupropion XR bleek statistisch superieur te zijn aan placebo, gemeten op basis van de verbetering in de totale score op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in 1 van 2 identieke studies met doses in het bereik 150-300 mg. De respons- en remissiewaarden waren eveneens statistisch significant hoger met bupropion XR in vergelijking met placebo. In een derde studie bij oudere patiënten werd geen statistische superioriteit ten opzichte van placebo bereikt voor de primaire parameter, de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in MADRS (Last Observation Carried Forward, last gemeten waarde als eindpunt), hoewel statistisch significante effecten werden vastgesteld in een secundaire (Observed Case) analyse.

In 2 van 4 Amerikaanse studies met bupropion XR (300-450 mg) werd significante winst aangetoond op het primaire eindpunt. Van de 2 positieve studies was er één een placebogecontroleerde studie bij patiënten met MDD en één een actieve gecontroleerde studie bij patiënten met MDD. In een hervalpreventiestudie werden patiënten die reageerden op 8 weken acute behandeling met open-label bupropion SR (300 mg/dag) gerandomiseerd in een bupropion SR-groep of een placebogroep gedurende nog eens 44 weken. Bupropion SR was statistisch significant superieur aan placebo

($p < 0,05$) op het vlak van de primaire uitkomstmaat. De incidentie van behoud van het effect tijdens de dubbelblinde follow-upperiode van 44 weken bedroeg respectievelijk 64% en 48% voor bupropion SR en placebo.

Klinische veiligheid

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

In een retrospectieve studie waren er niet meer aangeboren misvormingen of cardiovasculaire afwijkingen onder meer dan duizend blootstellingen aan bupropion in het eerste trimester dan bij gebruik van andere antidepressiva.

In een retrospectieve analyse met behulp van gegevens uit de National Birth Defects Prevention Study, werd een statistisch significante associatie waargenomen tussen het optreden van het uitstroomkanaal van het linkerhart bij de zuigeling en het door de moeder zelf gerapporteerde bupropion-gebruik in de vroege zwangerschap. Er werd geen verband waargenomen tussen gebruik van bupropion door de moeder en andere hartafwijkingen of alle categorieën van hartafwijkingen samen.

Een verdere analyse van gegevens van de Slone Epidemiology Center Birth Defects Study bracht geen statistisch significante toename van afwijkingen aan het uitstroomkanaal van de linker hartkamer aan het licht bij gebruik van bupropion door de moeder. Er werd wel een statistisch significant verband vastgesteld voor ventrikelseptumdefecten na gebruik van alleen bupropion tijdens het eerste trimester.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 300 mg bupropionhydrochloride eenmaal daags in de vorm van de 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 respectievelijk ongeveer 3 en 14 keer die van bupropion. De C_{max} van threohydrobupropion in steady-state is vergelijkbaar met die van bupropion en de AUC is ongeveer 5 maal hoger; de plasmaconcentraties van erythrohydrobupropion zijn vergelijkbaar met die van bupropion. De piekplasmaconcentraties van hydroxybupropion worden bereikt na 7 uur; 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 dosisafhankelijk over een dosisbereik van 50-200 mg na eenmalige doses en over een dosisbereik van 300-450 mg/dag na chronische toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van bupropion is niet bekend; gegevens over de urine-excretie wijzen echter uit dat minstens 87% van de dosis bupropion wordt geabsorbeerd.

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

Distributie

Bupropion wordt sterk gedistribueerd met een schijnbaar distributievolume van ongeveer 2.000 l. Bupropion, hydroxybupropion en threohydrobupropion binden matig aan plasma-eiwitten (respectievelijk 84%, 77% en 42%).

Bupropion en zijn actieve metabolieten worden bij mensen uitgescheiden in de moedermelk. Dierstudies tonen aan dat bupropion en zijn actieve metabolieten doorheen de bloedhersenbarrière en doorheen de placenta gaan. Studies met behulp van positronemissietomografie bij gezonde vrijwilligers tonen aan dat bupropion in het CZS binnendringt en bindt aan de striatale dopamineheropnametransporter (ongeveer 25% bij 150 mg tweemaal daags).

Biotransformatie

Bupropion wordt bij mensen sterk gemetaboliseerd. Er werden in het plasma drie farmacologisch actieve metabolieten geïdentificeerd: hydroxybupropion en de amino-alcoholisomeren, threohydrobupropion en erythrohydrobupropion. Deze kunnen klinisch belangrijk zijn omdat hun plasmaconcentraties even hoog of hoger zijn dan die van bupropion. De actieve metabolieten worden verder gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten (waarvan sommige nog niet volledig gekarakteriseerd zijn maar die conjugaten kunnen zijn) en met de urine uitgescheiden.

In vitro studies tonen aan dat bupropion wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion, hoofdzakelijk door CYP2B6, terwijl CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 en 2E1 minder bij dit proces betrokken zijn. Bij de vorming van threohydrobupropion is carbonylreductie betrokken; de cytochroom P450 iso-enzymen zijn hier niet bij betrokken (zie rubriek 4.5).

Het remmende vermogen van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion op cytochroom P450 werd niet bestudeerd.

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

Bupropion bleek bij dieren zijn eigen metabolisme te induceren na subchronische toediening. Bij mensen is er geen bewijs van enzyminductie van bupropion of hydroxybupropion bij vrijwilligers of patiënten die de aanbevolen doses bupropionhydrochloride krijgen gedurende 10 tot 45 dagen.

Eliminatie

Na orale toediening van 200 mg ^{14}C -bupropion aan mensen werd 87% en 10% van de radioactieve dosis teruggevonden in respectievelijk de urine en feces. De dosisfractie ongewijzigd uitgescheiden bupropion bedroeg slechts 0,5%, wat overeenstemt met de uitgebreide metabolisatie van bupropion. Minder dan 10% van deze dosis ^{14}C in de urine bestond uit actieve metabolieten.

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

De eliminatiehalfwaardetijd van hydroxybupropion bedraagt 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 maal hoger dan die van bupropion. Steady-state voor bupropion en zijn metabolieten wordt bereikt binnen de 8 dagen.

Het is mogelijk dat het onoplosbare omhulsel van de tabletten met gereguleerde afgifte intact blijft tijdens gastro-intestinale transit en met de feces wordt uitgescheiden.

Bijzondere patiëntengroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie

De eliminatie van bupropion en zijn belangrijkste actieve metabolieten kan verminderd zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Beperkte gegevens bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie of met matige tot ernstige nierinsufficiëntie tonen aan dat de blootstelling aan bupropion en/of zijn metabolieten verhoogd was (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metaboliëten was niet statistisch significant verschillend bij patiënten met lichte tot matige cirrose in vergelijking met die bij gezonde vrijwilligers, al werd meer interindividuele variabiliteit waargenomen (zie rubriek 4.4). Voor patiënten met ernstige levercirrose waren de C_{\max} en AUC van bupropion aanzienlijk gestegen (gemiddeld verschil respectievelijk ongeveer 70% en verdrievoudiging) en variabeler dan de waarde bij gezonde vrijwilligers; de gemiddelde halfwaardetijd was ook langer (ongeveer 40%). Voor hydroxybupropion was de gemiddelde C_{\max} lager (ongeveer 70%), de gemiddelde AUC eerder wat hoger (ongeveer 30%), de mediane T_{\max} later (ongeveer 20 uur later) en de gemiddelde halfwaardetijden langer (ongeveer 4 maal) dan bij gezonde vrijwilligers. Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion was de gemiddelde C_{\max} eerder lager (ongeveer 30%), de gemiddelde AUC eerder hoger (ongeveer 50%), de mediane T_{\max} later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijd langer (ongeveer 2 maal) dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Farmacokinetische studies bij ouderen leverden variabele resultaten op. Een studie met enkelvoudige dosis toonde aan dat de farmacokinetiek van bupropion en zijn metaboliëten bij ouderen niet verschilt van die bij jongere volwassenen. Een andere farmacokinetische studie, met enkelvoudige en meervoudige dosering, leek er op te wijzen dat accumulatie van bupropion en zijn metaboliëten meer voorkomt bij ouderen. Klinische ervaring identificeerde geen tolerantieverschillen tussen ouderen en jongere patiënten, maar een grotere gevoeligheid bij oudere patiënten kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

In-vitro vrijgave van bupropion met alcohol

In-vitro tests hebben aangetoond dat bupropion bij hoge alcoholconcentraties (tot 40%) sneller wordt vrijgegeven uit de vorm met gereguleerde afgifte (tot 20% opgelost na 2 uur) (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 de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen (gebaseerd op systemische gegevens over de blootstelling). In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij konijnen die werden behandeld met doses tot 7 maal de maximale aanbevolen dosis voor mensen uitgedrukt in mg/m^2 (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 experimenten op dieren veroorzaakten doses bupropion die verschillende malen hoger waren dan die voor mensen onder andere de volgende dosisgebonden symptomen: ataxie en convulsies bij ratten, algemene zwakte, beven en braken bij honden en een toegenomen sterfte bij beide diersoorten. Wegens de enzyminductie bij dieren maar niet bij mensen waren de systemische blootstellingen bij dieren vergelijkbaar met de systemische blootstellingen bij mensen in de maximale aanbevolen dosis.

In dierstudies worden leverwijzigingen waargenomen maar die zijn een weerspiegeling van de leverenzyminductie. In de voor mensen aanbevolen doses induceert bupropion niet zijn eigen metabolisme. Dit lijkt er op te wijzen dat de leverbevindingen bij proefdieren van slechts beperkte waarde zijn in de evaluatie en risicobeoordeling van bupropion.

Genotoxiciteitsgegevens tonen aan dat bupropion een zwakke bacteriële mutagene stof is maar geen mutagene stof 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

Povidon

Zoutzuur

Natriumstearylformaat

Tabletomhulsel

Ethylcellulose

Hydroxypropylcellulose

Methacrylzuur ethylacrylaat copolymeer (1:1) Type A

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

Macrogol 1500

Tri-ethylcitraat

Hypromellose

Macrogol 400

Macrogol 8000

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 ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootten: 10, 30, 60, 90

Witte, opake flessen van hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) met een kindveilige schroefdop en twee zakjes die niet mogen worden ingeslikt. Het ene zakje bevat silicagelkorrels en geactiveerde kool en het andere bevat silicagelkorrels en zuurstofabsorbeerder.

Verpakkingsgrootten: 500

Witte, opake flessen van hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) met een schroefdop en twee zakjes die niet mogen worden ingeslikt. Het ene zakje bevat silicagelkorrels en geactiveerde kool en het andere bevat silicagelkorrels en zuurstofabsorbeerder.

Verpakkingsgrootten: 10, 30, 60, 90, 500 tabletten met gereguleerde afgifte

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE472906

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 5 maart 2015

Datum van laatste verlenging: 2 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026