

### **BIJLAGE III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake bupropion bevattende geneesmiddelen. De teksten waren geldig op dat moment.**

**Deze is vervolgens niet onderhouden of aangepast door het EMEA en komt daarvoor niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige teksten.**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Fantasienaam> tabletten met gereguleerde afgifte 150 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat bupropion als bupropionhydrochloride, 150 mg.  
Voor hulpstoffen zie 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.  
Witte, filmomhulde, biconvexe, ronde tablet aan één zijde bedrukt met GX CH7 en onbedrukt aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

<Fantasienaam> tabletten zijn bestemd als een hulpmiddel bij het stoppen met roken in combinatie met ondersteuning van de motivatie om te stoppen met roken voor nicotine-afhankelijke patiënten.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

<Fantasienaam> dient gebruikt te worden in overeenstemming met richtlijnen voor het stoppen met roken.

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

<Fantasienaam> tabletten moeten heel doorgeslikt worden en mogen niet worden fijngemaakt of gekauwd.

Patiënten dienen 7-9 weken te worden behandeld.

Alhoewel er geen onttrekkingsreacties zijn te verwachten bij het beëindigen van de behandeling met <fantasienaam> kan afbouwen van de behandeling worden overwogen.

Indien er na zeven weken geen effect wordt waargenomen, dient de behandeling te worden beëindigd.

### Volwassenen

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

De startdosis is 150 mg één maal daags gedurende zes dagen, oplopend op dag zeven tot 150 mg twee maal daags. Tussen twee opeenvolgende doseringen dient een tijd van minimaal 8 uur te zitten.

De maximale enkelvoudige dosis dient nooit meer te zijn dan 150 mg en de maximale dagelijkse dosering dient niet meer dan 300 mg te zijn.

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

### **Kinderen en adolescenten**

Gebruik bij patiënten onder de 18 jaar wordt niet aanbevolen aangezien de veiligheid en effectiviteit van <fantasiennaam> tabletten niet zijn onderzocht bij deze patiënten.

### **Ouderen**

<Fantasiennaam> dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen. Een grotere gevoeligheid van sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten. De aanbevolen dosering bij ouderen is 150 mg éénmaal daags.

### **Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie**

<Fantasiennaam> dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

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

### **Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie**

<Fantasiennaam> dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

De aanbevolen dosering bij deze patiënten is 150 mg éénmaal daags.

## **4.3 Contra-indicaties**

<Fantasiennaam> is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor bupropion of één der bestanddelen van de tablet.

<Fantasiennaam> is gecontraïndiceerd bij patiënten met manifeste epilepsie of een medische (voor)geschiedenis van convulsies.

<Fantasiennaam> is gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende tumor van het centraal zenuwstelsel.

<Fantasiennaam> is gecontraïndiceerd bij patiënten, die op welk moment tijdens de behandeling dan ook, abrupte onthouding van alcohol of welk geneesmiddel dan ook, waarvan een risico op convulsies tijdens onttrekking bekend is (in het bijzonder benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen), ondergaan.

<Fantasiennaam> is gecontraïndiceerd bij patiënten met een medische (voor)geschiedenis van boulimia of anorexia nervosa.

<Fantasiennaam> is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige levercirrhose.

Gelijktijdig gebruik van <fantasiennaam> en monoamine oxidase remmers (MAO-remmers) is gecontraïndiceerd. 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 <fantasiennaam>. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

<Fantasiennaam> is gecontraïndiceerd bij patiënten met een medische (voor)geschiedenis van bipolaire stoornis, aangezien het een manische episode kan oproepen gedurende de depressieve fase van hun ziekte.

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

### Convulsies

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

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

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

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

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

#### Interacties (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)

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

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

#### Neuropsychiatrie

<Fantasiennaam> is een centraal werkende remmer van de heropname van noradrenaline/dopamine en als zodanig lijkt de farmacologie op die van sommige antidepressiva. Neuropsychiatrische reacties zijn gemeld (zie 4.8 Bijwerkingen). In het bijzonder zijn psychotische en manische symptomatologie gemeld voornamelijk in patiënten met een bekende geschiedenis van psychiatrische ziekte.

Depressieve stemming kan een symptoom zijn van nicotine-onttrekking. Depressie, met zelden daarbij ideevorming over zelfmoord, is gemeld in patiënten die een poging tot stoppen met roken ondergaan. Deze symptomen zijn ook gemeld gedurende een behandeling met <fantasiennaam>, en traden in het algemeen vroeg op in de behandelingskuur. Artsen moeten bedacht zijn op het mogelijk optreden van significante depressieve symptomatologie bij patiënten, die een poging tot stoppen met roken ondergaan, en dienen patiënten zodanig te adviseren.

Gegevens in dieren suggereren een potentieel voor geneesmiddel misbruik. Studies over gevoeligheid voor misbruik bij mensen en een uitgebreide klinische ervaring laten zien dat bupropion een laag potentieel voor misbruik heeft.

#### Overgevoeligheid

<Fantasiennaam> dient te worden gedisccontinueerd wanneer patiënten een overgevoeligheidsreactie krijgen gedurende de behandeling. Artsen moeten er op bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren volgend op het stoppen van <fantasiennaam> en moeten zich ervan zeker stellen dat symptomatische behandeling wordt toegediend gedurende een voldoende tijdsduur (tenminste één week).

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

symptomen na het stoppen van bupropion en na het starten van een behandeling met antihistaminica of corticosteroiden. Na enige tijd verdwenen de symptomen.

### Hypertensie

In de klinische praktijk is hypertensie, die in sommige gevallen ernstig kan zijn (zie 4.8 Bijwerkingen) en acute behandeling vereist, gemeld bij patiënten, die bupropion alleen en in combinatie met nicotine vervangingstherapie kregen. Dit is vastgesteld in patiënten met en zonder reeds bestaande hypertensie. Een uitgangsbloeddruk dient verkregen te worden bij het begin van de behandeling met daaropvolgende metingen, speciaal bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Er dient overwogen te worden om te stoppen met <fantasiernaam> als een klinisch significante toename van de bloeddruk wordt waargenomen.

Beperkte klinische gegevens geven aan dat hogere percentages van personen die stoppen met roken bereikt kunnen worden door gecombineerd gebruik van <fantasiernaam> met Nicotine Transdermale Systemen (NTS).

Een hoger percentage hypertensie, optredend tijdens de behandeling, werd echter vastgesteld in de combinatietherapie groep. Indien een combinatietherapie met een NTS wordt gebruikt, moet voorzichtigheid worden betracht en het wekelijks meten van de bloeddruk wordt aanbevolen. Vóór het inzetten van de combinatietherapie dienen voorschrijvers de productinformatie van de relevante NTS te raadplegen.

### Specifieke patiëntengroepen

Ouderen – De klinische ervaring met bupropion wijst niet op enig verschil in verdraagbaarheid tussen oudere en andere volwassen patiënten. Een grotere gevoeligheid van sommige oudere patiënten kan echter niet uitgesloten worden. Oudere patiënten hebben meer kans op een verminderde nierfunctie, daarom is de aanbevolen dosis voor deze patiënten 150 mg per dag.

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

Alle patiënten met verminderde leverfunctie moeten nauwgezet gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen (bv. slapeloosheid, droge mond) die hoge geneesmiddel- of metabolietniveaus kunnen aangeven.

Verminderde nierfunctie - Patiënten met een nierfunctiestoornis zijn niet onderzocht. Bupropion wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als zijn metabolieten. Derhalve is 150 mg éénmaal daags de aanbevolen dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien bupropion en zijn metabolieten in grotere mate dan normaal zouden kunnen accumuleren. De patiënt dient nauwkeurig te worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen die hoge geneesmiddel- of metabolietniveau's kunnen aangeven.

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

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

### Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen:

Hoewel het niet wordt gemetaboliseerd door het CYP2D6 isoenzym remmen bupropion en zijn voornaamste metaboliet hydroxybupropion de CYP2D6 activiteit.

Gelijktijdige toediening van bupropionhydrochloride en desipramine aan gezonde vrijwilligers, die bekend waren als snelle metaboliseerders van het CYP2D6 isoenzym, resulteerde in grote (2- tot 5 maal) toenames van de  $C_{max}$  en de AUC van desipramine. Remming van CYP2D6 was gedurende tenminste 7 dagen na inname van de laatste dosering van bupropionhydrochloride aanwezig.

Hoewel niet formeel onderzocht moet gelijktijdige therapie met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, die voornamelijk door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, worden begonnen aan de onderkant van het doseringsgebied van het gelijktijdige geneesmiddel. Zulke geneesmiddelen omvatten sommige antidepressiva (bijv. desipramine, imipramine, paroxetine), antipsychotica (bijv. risperidon, thioridazine), beta-blokkers (bijv. metoprolol) en klasse 1C anti-aritmica (bijv. propafenon, flecaïnide). Wanneer <fantasiennaam> wordt toegevoegd aan een behandelingsregime van een patiënt die reeds medicatie ontvangt die gemetaboliseerd wordt door CYP2D6, dient de noodzaak van een verlaging van de dosering van de bestaande medicatie te worden overwogen. In deze gevallen dient het verwachte voordeel van de behandeling met <fantasiennaam> zorgvuldig te worden afgewogen tegen de potentiële risico's.

#### Het effect van andere geneesmiddelen op bupropion:

*In vitro* resultaten geven aan dat bupropion wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion voornamelijk door het cytochroom P450 CYP2B6 ( zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Zorgvuldigheid dient daarom in acht te worden genomen wanneer <fantasiennaam> tegelijkertijd wordt toegediend met middelen waarvan het bekend is dat ze het CYP2B6 isoenzym beïnvloeden (bijv. orfenadrine, cyclofosfamide, ifosfamide).

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

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

#### Andere interacties:

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

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

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

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

De veiligheid van het gebruik van bupropion bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

De evaluatie van dier-experimenteel onderzoek heeft geen aanwijzingen gegeven voor directe of indirecte schadelijke effecten op de ontwikkeling van de embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de perinatale of postnatale ontwikkeling. De blootstelling was echter gelijk aan de systemische blootstelling die wordt bereikt in de mens bij de maximaal aanbevolen dosering. Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

Zwangere vrouwen dienen aangemoedigd te worden om te stoppen met roken zonder het gebruik van farmacotherapie. <Fantasiernaam> dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Omdat bupropion en metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden, dient aan moeders te worden geadviseerd om geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van fantasiernaam.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt onder de kopjes van frequentie, waarbij de volgende afspraken gehanteerd worden: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100); zeldzaam (>1/10000, <1/1000).



Cardiovasculair:	soms	Tachycardie, toegenomen bloeddruk (soms ernstig), blozen.
	zeldzaam	Vasodilatatie, orthostatische hypotensie, syncope.
CZS:	zeer vaak	Slapeloosheid (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening)
CZS:	vaak	Tremor, concentratiestoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, depressie (zie 4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), opwinding, angst.
CZS:	soms	Verwardheid.
CZS:	zeldzaam	Convulsies (zie onder), geïrriteerdheid, vijandigheid, hallucinaties, depersonalisatie, dystonie, ataxie, Parkinsonisme, spiertrekkingen, incoördinatie
Endocrien en metabool:	soms	Anorexie.
	zeldzaam	Bloed glucose stoornissen
Gastro-intestinaal:	vaak	Droge mond, gastro-intestinale verstoring inclusief misselijkheid en braken, abdominale pijn, constipatie.
Algemeen (lichaam):	vaak	Koorts
	soms	Pijn op de borst, asthenie.
Lever en gal	zeldzaam	Verhoogde leverenzymen, geelzucht, hepatitis
Huid/Overgevoeligheid:	vaak	Acuut exantheem, pruritus, zweten. Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria.
	zeldzaam	Meerdere ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen en anafylactische shock. Arthralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld bij acuut exantheem en andere symptomen van een vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen gelijkenis vertonen met serumziekte. Erythema multiforme en Stevens Johnson syndroom zijn eveneens gemeld. Verergering van psoriasis
Zintuigen:	vaak	Smaakstoornissen.
	soms	Tinnitus, gezichtsstoornissen.

De incidentie van convulsies is ongeveer 0,1 % (1/1000). Het meest gebruikelijke type van convulsies zijn gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsies, een convulsietype dat in enkele gevallen kan resulteren in postictale verwardheid of geheugenstoornis. (Zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

## 4.9 Overdosering

Acute inname van meer dan 10 maal de maximale dagdosering is gerapporteerd. Naast de vermelde effecten in 4.8 Bijwerkingen zijn de symptomen van overdosering ondermeer slaperigheid en bewusteloosheid. Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder gevolgen, is bij patiënten, die ernstige overdoses van het middel innamen in zeer zeldzame gevallen het overlijden geassocieerd met overdosering van bupropion.

Behandeling: In geval van overdosering wordt geadviseerd de patiënt op te nemen in het ziekenhuis.

De patiënt dient adequate luchtvoorziening, zuurstoftoedoeing en ventilatie te hebben. De maag kan worden gespoeld kort na het tijdstip van inname. Het gebruik van actieve koolstof wordt eveneens aangeraden. Er is geen specifiek antidotum voor bupropion bekend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geneesmiddelen gebruikt bij nicotine afhankelijkheid, ATC code:N07B A02 .

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

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

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

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

De absorptie van bupropion 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 de actieve metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. Uit dierstudies blijkt dat bupropion en de actieve metabolieten de bloed-hersen barrière en de placenta passeren.

## **Metabolisme**

Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd in mensen. Drie farmacologisch actieve metabolieten zijn geïdentificeerd in plasma: hydroxybupropion en de amino-alcohol isomeren, threohydrobupropion en erythrohydrobupropion. Deze kunnen klinisch relevant zijn, aangezien de plasma spiegels net zo hoog of hoger zijn dan die van bupropion. De actieve metabolieten worden verder gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten ( waarvan sommige niet volledig gekarakteriseerd zijn maar waaronder conjugaten aanwezig kunnen zijn) en uitgescheiden in de urine.

*In vitro* studies geven aan dat bupropion wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion voornamelijk door het CYP2B6, terwijl CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 en 2E1 hierbij minder betrokken zijn. Daarentegen wordt threohydrobupropion gevormd door carbonyl reductase, maar niet door cytochroom P450 isoenzymen (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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

Bupropion and hydroxybupropion zijn beiden remmers van het CYP2D6 isoenzym met  $K_i$  waarden van respectievelijk 21 en 13,3  $\mu\text{M}$  (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

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

Bupropion heeft een inductie van zijn eigen metabolisme laten zien in dierproeven na sub-chronische toediening. Bij de mens is echter geen bewijs van enzym inductie door bupropion of hydroxybupropion gevonden in vrijwilligers of patiënten die gedurende 10 tot 45 dagen de aanbevolen dosering bupropion hydrochloride ontvingen.

## **Eliminatie**

Na orale toediening van 200mg  $^{14}\text{C}$ -bupropion in de mens, werd 87% en 10% van de radioactieve dosis in respectievelijk de urine and faeces gevonden. De fractie van de dosis bupropion die onveranderd werd uitgescheiden was slechts 0.5%. 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 klaring na orale toediening van bupropion hydrochloride is ongeveer 200 l/uur en de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd van bupropion is ongeveer 20 uur.

De eliminatie halfwaardetijd van hydroxybupropion is ongeveer 20 uur. De eliminatie halfwaardetijd van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion zijn langer (respectievelijk 37 and 33 uur) .

## **Speciale patiëntengroepen:**

### **Patiënten met een verminderde nierfunctie:**

Het effect van een verminderde renale functie op de farmacokinetiek van bupropion is niet bestudeerd. De eliminatie van de belangrijkste metabolieten van bupropion kan worden beïnvloed door een verminderde renale functie (zie 4.4 Speciale Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### **Patiënten met een verminderde leverfunctie:**

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet verschillend in patiënten met een mild tot matige cirrose, alhoewel er in deze groep meer variabiliteit tussen individuele patiënten is waargenomen. (zie 4.4 Speciale Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Bij patiënten met ernstige levercirrose namen de C<sub>max</sub> en AUC van bupropion sterk toe (respectievelijk gemiddeld verschil 70% en 3-voud) en waren variabel in vergelijking tot de waarden bij gezonde vrijwilligers; de gemiddelde halfwaardetijd was ook langer (ongeveer 40%). Voor hydroxybupropion was de gemiddelde C<sub>max</sub> lager (ongeveer 70%), de gemiddelde AUC vertoonde een trend naar toename (ongeveer 30%), de mediane T<sub>max</sub> was later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijden waren langer (ongeveer 4 maal) dan bij gezonde vrijwilligers. Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion vertoonde de C<sub>max</sub> een trend naar afname (ongeveer 30%), de gemiddelde AUC vertoonde een trend naar toename (ongeveer 50%), de mediane T<sub>max</sub> was later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijd was langer (ongeveer 2 maal) dan bij gezonde vrijwilligers. (zie 4.3 Contra-indicaties)

#### **Oudere patiënten:**

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern:**

Microkristallijne cellulose .

Hypromellose  
Cysteïnehydrochloride monohydraat  
Magnesiumstearaat

**Film coat:**

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E171)  
Carnauba was (glansmiddel)

**Drukinkt:**

IJzeroxide zwart (E172)  
Hypromellose

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Niet bewaren boven 25 °C. Bewaren in de originele verpakking.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Verpakking bevat blisters met doordrukstrips (Polyamide-Alu-PVC/Alu).  
30, 40, 50, 60 of 100 tabletten per verpakking. Elke blister strip bevat 10 tabletten. Niet alle verpakkingsgroottes kunnen op de markt zijn.

**6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Geen speciale vereisten.

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

Wordt later ingevuld.

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

Wordt later ingevuld.

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Wordt later ingevuld.

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