

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupropion HCl Sandoz retard 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.

wit tot lichtgeel, rond, biconvex, een diameter van ongeveer 7,5 mm, onbedrukt aan beide zijden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bupropion HCl Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige depressieve episodes (episodes van depressie in engere zin).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

.

Gebruik bij volwassenen

De aanbevolen startdosis is 150 mg eenmaal daags. Er is geen optimale dosis 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 tijd 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 HCl Sandoz 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 voor het slapen gaan te vermijden (mits er ten minste 24 uur tussen de doses zit).

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

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

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Bupropion HCl Sandoz 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 licht tot matig verminderde functie is de aanbevolen dosering bij deze patiënten 150 mg eenmaal daags.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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

Bupropion HCl Sandoz retard tabletten moeten heel worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden doorgesneden, fijn gemaakt of gekauwd aangezien dit een verhoogd risico kan geven op bijwerkingen, waaronder convulsies.

Bupropion HCl Sandoz retard tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen

Het stoppen van de behandeling

Hoewel onttrekkingsverschijnselen (gemeten als spontane meldingen en niet met beoordelingsschalen) niet werden waargenomen in klinische studies met bupropion, kan een afbouwperiode overwogen worden. Bupropion HCl Sandoz is een selectieve remmer van de neuronale heropname van catecholamines en een “rebound effect” of onttrekkingsverschijnselen kunnen niet worden uitgesloten.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

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

Bupropion HCl Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige levercirrose.

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

Gelijktijdig gebruik van Bupropion HCl Sandoz 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 HCl Sandoz. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

De aanbevolen dosering van bupropion tabletten met gereguleerde afgifte mag niet 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 HCl Sandoz in aanwezigheid van predisponerende factoren die de convulsiedrempel verlagen. Daarom moet Bupropion HCl Sandoz 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 orale bloedglucoseverlagende middelen of insuline
- gebruik van stimulerende of eetlustremmende middelen.

Bupropion HCl Sandoz moet gestopt worden en mag niet opnieuw gestart te 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 P450 2D6. Voorzichtigheid wordt geadviseerd 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. Daarom moet het gebruik van bupropion, een CYP2D6-remmer, indien mogelijk tijdens de behandeling met tamoxifen vermeden 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 suicide (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 placebogecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, moeten nauwkeurig gevolgd worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten gewezen worden op de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak 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 zowel de onderliggende ziekte als 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 gebruik van het geneesmiddel te staken bij patiënten bij wie suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten optreden, 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 psychotische en manische symptomatologie is waargenomen, vooral bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte. Daarnaast kan een ernstige depressieve episode de eerste uiting zijn van een bipolaire stoornis. Het wordt algemeen aangenomen (hoewel het niet bewezen is in gecontroleerde studies) dat behandeling van een dergelijke episode met alleen een antidepressivum bij patiënten met een risico op bipolaire stoornis de kans op het optreden van een gemengde/manische episode kan

vergroten. 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 in ieder geval een gedetailleerde psychiatrische anamnese bevatten, waaronder een familieanamnese van suïcide, bipolaire stoornis en depressie.

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

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

Overgevoeligheid

Bupropion HCl Sandoz moet onmiddellijk worden gestopt als patiënten overgevoeligheidsreacties krijgen gedurende de behandeling. Artsen moeten erop bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren na het stoppen van Bupropion HCl Sandoz en moeten ervoor zorgen dat symptomatische behandeling wordt gegeven gedurende een voldoende lange periode (ten minste één week). Typische symptomen zijn huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst, maar ernstigere reacties zijn angio-oedeem, dyspnoe/bronchospasmen, anafylactische shock, erythema multiforme of Stevens-Johnson-syndroom. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld in samenhang met huiduitslag en andere symptomen die wijzen op 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 corticosteroiden en verdwenen ze na enige tijd.

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 is 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 uitgangsbloeddruk moet verkregen worden bij het begin van de behandeling, met daaropvolgende controles, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Er moet overwogen worden om te stoppen met Bupropion HCl Sandoz als een klinisch significante stijging 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

Pediatrie patiënten - Behandeling met antidepressiva is in verband gebracht met een verhoogd risico op suïcidale gedachten en gedrag bij kinderen en adolescenten met een ernstige depressieve stoornis en andere psychiatrische stoornissen.

Patiënten met een verminderde leverfunctie - Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever tot actieve metabolieten, die verder worden gemetaboliseerd. Er zijn geen statistisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van bupropion bij patiënten met een lichte tot matige levercirrose in vergelijking met 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 moeten nauwgezet gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen (bijv. slapeloosheid, droge mond, convulsies), die een aanwijzing kunnen zijn voor hoge geneesmiddel- of metabolietenspiegels.

Patiënten met een verminderde nierfunctie - 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. slapeloosheid, droge mond, convulsies), die een aanwijzing kunnen zijn voor hoge geneesmiddel- of metabolietenspiegels (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 rubriek 4.2 “Gebruik bij volwassenen” en rubriek 5.2). Een grotere gevoeligheid van sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten.

Interferentie met urinetesten

Bupropion HCl Sandoz, 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 HCl Sandoz is uitsluitend bedoeld voor oraal gebruik. De inhalatie van vernalen 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 intranasaal of door middel van een parenterale injectie werd toegediend.

Serotoninesyndroom

Er zijn postmarketingmeldingen van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer Bupropion Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt aangeraden de patiënt zorgvuldig te observeren, vooral tijdens het begin van de behandeling en bij dosisverhogingen.

Het serotoninesyndroom kan bestaan uit veranderingen van de mentale toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire stoornissen (bijv. hyperreflexie, incoördinatie, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. misselijkheid, braken, diarree). Als het serotoninesyndroom wordt vermoed, moet een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Bupropion HCL Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel 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

Omdat monoamineoxidase A- en B-remmers ook de catecholaminerge activiteiten bevorderen, via een verschillend mechanisme van dat van bupropion, is gelijktijdig gebruik van Bupropion HCl Sandoz en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), aangezien er een verhoogde mogelijkheid van bijwerkingen is door hun gelijktijdige toediening. Er moet ten minste 14 dagen verlopen tussen het stoppen met irreversibele MAO-remmers en het beginnen van de behandeling met Bupropion HCl Sandoz. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

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 bupropion en desipramine aan gezonde vrijwilligers, die snelle metaboliseerders van het CYP2D6-isoenzym zijn, resulteerde in grote (twee tot vijfmaal) 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 HCl Sandoz wordt toegevoegd aan een behandelingsregime van een patiënt die reeds zo'n geneesmiddel ontvangt, dient de noodzaak van een dosisverlaging van de bestaande medicatie te worden overwogen. In deze gevallen dient het verwachte voordeel van de behandeling met Bupropion HCl Sandoz nauwkeurig te worden afgewogen tegen de potentiële risico's.

Er zijn postmarketingmeldingen van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer Bupropion Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met een serotonerg middel,

zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-norepinefrine-heropnameremmers (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%.

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. Clinici 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 via het CYP2B6 isoenzym 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.

Metamizol kan metaboliserende enzymen induceren, waaronder CYP2B6 en CYP3A4.

Gelijktijdige toediening van metamizol met bupropion kan een vermindering in plasmaconcentraties van bupropion veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol gelijktijdig wordt toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Aangezien bupropion uitgebreid wordt gemetaboliseerd, wordt voorzichtigheid geadviseerd 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 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 mag niet worden overschreden.

Informatie over andere interacties

Toediening van Bupropion Sandoz 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 Sandoz. Het gebruik van alcohol tijdens een behandeling met bupropion moet daarom worden geminimaliseerd of vermeden.

Er zijn geen farmacokinetische studies gedaan met bupropion en gelijktijdig toegediende benzodiazepinen. 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 ervaring met Sint-Janskruid is ook beperkt.

Gelijktijdig gebruik van Bupropion Sandoz en een nicotine transdermaal systeem (NTS) kan resulteren in bloeddrukverhoging.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Enkele epidemiologische onderzoeken naar uitkomsten van zwangerschappen na blootstelling van de moeder aan bupropion in het eerste trimester hebben aanwijzingen gegeven op een associatie met een verhoogd risico op bepaalde aangeboren cardiovasculaire afwijkingen, in het bijzonder ventrikel-septumdefecten en hartdefecten van de linker uitstroombaan. In diverse onderzoeken zijn deze bevindingen niet consistent. Dieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Bupropion Sandoz 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 te staken met de borstvoeding of om te staken met de behandeling met Bupropion Sandoz moet worden genomen na afweging van het voordeel van borstvoeding voor de pasgeborene/zuigeling tegen het voordeel van de behandeling met Bupropion Sandoz voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens met betrekking tot het effect van bupropion op de vruchtbaarheid bij de mens. Een reproductieonderzoek 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 het vermogen beïnvloeden om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen of cognitieve en motorische vaardigheden vereisen. Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn voordat ze gaan autorijden of machines bedienen totdat ze redelijk zeker weten dat Bupropion Sandoz hun prestaties niet negatief beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande lijst geeft informatie over de bijwerkingen zoals die zijn vastgesteld tijdens klinisch onderzoek, ingedeeld naar incidentie en orgaansysteemklassen.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende afspraken gehanteerd worden: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | | |
|--|-------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Niet bekend | anemie, leukopenie en trombocytopenie |
| Immuunsysteemaandoeningen* | Vaak | overgevoeligheidsreacties zoals urticaria |
| | Zeer zelden | ernstigere overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, dyspnoe/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- en stofwisselingsstoornissen | Vaak | anorexie |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen Psychische stoornissen | Soms | gewichtsverlies |
| | Zeer zelden | bloedglucosestoornissen |
| | Niet bekend | hyponatriëmie |
| | Zeer vaak | slapeloosheid (zie rubriek 4.2) |
| Psychische stoornissen Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | onrust, angst |
| | Soms | depressie (zie rubriek 4.4), verwarring |
| | Zeer zelden | agressie, vijandigheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, hallucinaties, abnormale dromen waaronder nachtmerries, depersonalisatie, waanvoorstellingen, paranoïde ideevorming |
| | Niet bekend | suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag***, psychose |
| | Zeer vaak | hoofdpijn |
| Zenuwstelselaandoeningen Oogaandoeningen | Vaak | tremor, duizeligheid, smaakstoornissen |
| | Soms | concentratiestoornissen |

| | | |
|---|-------------|--|
| | Zelden | convulsies (zie hieronder)** |
| | Zeer zelden | dystonie, ataxie, parkinsonisme, incoördinatie, geheugenstoornis, paresthesie, syncope |
| | Niet bekend | serotoninesyndroom**** |
| | Vaak | visuele stoornissen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Vaak | tinnitus |
| Hartaandoeningen | Soms | tachycardie |
| Hartaandoeningen Bloedvataandoeningen | Zeer zelden | palpitaties |
| | Vaak | verhoogde bloeddruk (soms ernstig), blozen |
| Bloedvataandoeningen Maagdarmsstelselaandoeningen | Zeer zelden | vasodilatatie, orthostatische hypotensie |
| | Zeer vaak | droge mond, maagdarmsstoornissen waaronder misselijkheid en braken |
| Maagdarmsstelselaandoeningen Lever- en galaandoeningen | Vaak | buikpijn, constipatie |
| | Zeer zelden | verhoogde leverenzymen, geelzucht, hepatitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen* | Vaak | huiduitslag, pruritus, zweten |
| Huid- en onderhuidaandoeningen* Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen | Zeer zelden | erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, verergering van psoriasis |
| | Niet bekend | cutane lupus erythematosus systemisch lupus erythematosus syndroom verergerd |
| | Zeer zelden | spiertrekkingen |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Zeer zelden | pollakisurie en/of urineretentie |
| 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). Het meest voorkomende type 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 het stoppen 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's) of serotoninenorepinefrine-heropnameremmers (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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

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 electrocardiogram (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. Serotoninesyndroom is ook gemeld.

Behandeling: In geval van overdosering wordt ziekenhuisopname geadviseerd. ECG en vitale tekenen moeten worden bewaakt.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Bupropion is een selectieve remmer van de neuronale heropname van catecholamines (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 veroorzaakt door noradrenerge en/of dopaminerge mechanismen.

Klinische werkzaamheid

Het antidepressieve effect van bupropion is bestudeerd in een klinisch programma met een totaal van 1.155 patiënten die bupropion tabletten met gereguleerde afgifte (XR) gebruikten en 1.868 patiënten die bupropion tabletten met vertraagde afgifte (SR) gebruikten met een ernstige depressieve stoornis (depressie in engere zin; *Major Depressive Disorder* [MDD]). Zeven van deze studies onderzochten de werkzaamheid van bupropion XR; hiervan werden drie studies in de EU uitgevoerd met doseringen van maximaal 300 mg/dag en vier studies werden in de Verenigde Staten uitgevoerd met een flexibel doseringsregime van maximaal 450 mg/dag. Hiernaast worden negen studies naar ernstige depressieve stoornis met bupropion SR beschouwd als ondersteunend gebaseerd op bio-equivalentie van bupropion XR (eenmaal daags) en SR (tweemaal daags).

Bupropion XR 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 remissieaantallen waren eveneens statistisch significant hoger met bupropion XR vergeleken met placebo. In een derde studie bij oudere patiënten 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 XR (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 en de andere was een actief-gecontroleerde studie bij patiënten met een ernstige depressieve stoornis. 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. De groep die bupropion SR kreeg, vertoonde een statistisch significante superioriteit op het primaire eindpunt vergeleken met 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 respectievelijk 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 retrospectief onderzoek werd er bij meer dan duizend blootstellingen aan bupropion in het eerste trimester geen groter aantal aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen waargenomen in vergelijking 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 voorkomen 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" geen klinisch significant effect op het QTcF-interval gezien in vergelijking met placebo.

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 3 respectievelijk 14 maal hoger dan die van bupropion. De C_{max} van threohydrobupropion bij "steady state" is gelijk aan die van bupropion en de AUC is ongeveer vijf keer hoger, terwijl de plasmaconcentraties van erythrohydrobupropion vergelijkbaar zijn met die van bupropion. Piekplasmaspiegels 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 dosisafhankelijk over een doseringsgebied van 50-200 mg na eenmalige toediening en over een doseringsgebied van 300-450 mg/dag bij langdurige toediening.

De absolute biologische beschikbaarheid van bupropion is niet bekend; gegevens over uitscheiding in de urine tonen echter aan dat bupropion voor ten minste 87% 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 carbonylreductase, 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 K_i -waarden van respectievelijk 21 en 13,3 μ M (zie rubriek 4.5).

Er is aangetoond dat bupropion zijn eigen metabolisme induceert in 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 bereikt binnen acht dagen.

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

Speciale patiëntengroepen:

Patiënten met een verminderde nierfunctie

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).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet statistisch significant anders bij patiënten met een lichte tot matige cirrose vergeleken met die bij gezonde vrijwilligers, hoewel meer variabiliteit tussen individuele patiënten is waargenomen (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met ernstige levercirrose waren de C_{max} en AUC sterk verhoogd (gemiddeld verschil 70% respectievelijk driemaal hoger) 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_{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 vier maal) 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 twee maal) 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 van jongere volwassenen. Een andere farmacokinetiekstudie, met enkelvoudige en meervoudige doses, suggereerde dat accumulatie van bupropion en zijn metabolieten mogelijk meer 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 reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten die werden blootgesteld aan de maximaal aanbevolen dosering bij de mens (gebaseerd op systemische gegevens over blootstelling) werden geen bijwerkingen waargenomen bij de vruchtbaarheid, de zwangerschap en de embryo-ontwikkeling. In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij konijnen behandeld met een dosis tot 7 maal de maximaal aanbevolen dosering bij de mens, gebaseerd op mg/m² (geen systemische gegevens over blootstelling zijn voorhanden), werd alleen een kleine toename van skeletvariaties waargenomen (toegenomen incidentie van een vaak voorkomende skeletvariatie van een extra thoracale rib en vertraagde ossificatie van de falangen). Bovendien werd bij voor de moeder toxische doseringen een afname van het foetale gewicht waargenomen.

In dierproeven veroorzaakte bupropion in doseringen enkele malen hoger dan de therapeutische doseringen bij de mens onder meer de volgende dosisafhankelijke symptomen: ataxie en convulsies bij ratten, algemene zwakte, trillen en braken bij honden en een toegenomen letaliteit bij beide species. Door de enzyminductie die bij dieren wel en bij de mens niet optreedt, waren deze systemische blootstellingen gelijk aan de systemische blootstellingen waargenomen bij mensen bij de maximale aanbevolen dosering.

In dierstudies zijn veranderingen in de lever gezien, maar deze reflecteren de werking van een leverenzyminductor. Bij 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 wijzen erop dat bupropion een zwak bacterieel mutageen is, maar geen zoogdier-mutageen, en daarom geen potentieel heeft als genotoxische stof bij de mens. Muizen- en rattenstudies bevestigen de afwezigheid van carcinogeniteit in deze species.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Povidon

Zoutzuur

Natriumstearylumaraat

Tabletcoating

Ethylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) type A
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
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 vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor verpakkingsgrootten: 10, 30, 60, 90

Witte, ondoorzichtige HDPE (high density polyethyleen) flessen met een schroefdop, welke moeilijk te openen is voor kinderen en twee kussentjes welke niet ingeslikt mogen worden, één kussentje bevat silicagel korrels en actieve kool, het andere kussentje bevat silicagel korrels en een middel dat zuurstof absorbeert.

Voor verpakkingsgrootte: 500

Witte, ondoorzichtige HDPE (high density polyethyleen) flessen met een schroefdop en twee kussentjes welke niet ingeslikt mogen worden, één kussentje bevat silicagel korrels en actieve kool, het andere kussentje bevat silicagel korrels en een middel dat zuurstof absorbeert.

Verpakkingsgrootten:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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 B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 114387: Bupropion HCl Sandoz retard 150 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 april 2015

Datum van de laatste verlenging: 5 maart 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024