

Gerenvooidere versie

**BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bupropion HCl retard Teva 150 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg bupropionhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen

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

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

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

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, die vaak van voorbijgaande aard is.

Gerenvooiderde versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Slapeloosheid kan worden verminderd door inname vóór het slapen gaan te vermijden (mits er ten minste 24 uur tussen de doses zit).

Patiënten overzetten van tabletten met gereguleerde afgifte

Bij het overzetten van de tweemaal daags in te nemen bupropion-tablet met gereguleerde afgifte naar Bupropion HCl retard Teva tabletten met gereguleerde afgifte, dienen patiënten, indien mogelijk, dezelfde totale dagdosis te worden gegeven.

Pediatrijsche patiënten

Bupropion HCl retard Teva is niet bestemd voor het gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4). De veiligheid en werkzaamheid van bupropion zijn niet vastgesteld bij patiënten onder de 18 jaar.

Ouderen

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bupropion moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Door de toegenomen variabiliteit van de farmacokinetiek bij patiënten met mild tot matige lever insufficiëntie is de aanbevolen dosering bij deze patiënten 150 mg eenmaal daags.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

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

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het stoppen van de behandeling

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

4.3 Contra-indicaties

Gerenvoieerde versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

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

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

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

- gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

convulsiedrempel verlagen (bijv. antipsychotica, antidepressiva, antimalariamiddelen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, chinolonen en sederende antihistaminica)

- alcoholmisbruik (zie ook rubriek 4.3)
- voorgeschiedenis van hoofdletsel
- diabetes behandeld met bloedglucoseverlagende middelen of insuline
- gebruik van stimulerende of eetlustremmende middelen.

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

Interacties (zie rubriek 4.5)

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

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

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

Neuropsychiatrie

Suicide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken van behandeling of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideevorming vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en ze moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden.

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

Gerenvoieerde versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

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

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

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

Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis

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

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

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

Overgevoeligheid

Bupropion HCl retard Teva moet onmiddellijk worden gestaakt wanneer patiënten gedurende de behandeling overgevoeligheidsreacties krijgen. Artsen moeten erop bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren volgend op het staken van Bupropion HCl retard Teva en zij moeten zich ervan verzekeren dat symptomatische behandeling wordt toegediend gedurende een adequate

Gerenvoieerde versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

tijdsduur (ten minste één week). Typische symptomen zijn huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst, maar ernstigere reacties zijn angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen, anafylactische shock, multiform erytheem of Stevens-Johnson syndroom. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld in samenhang met huiduitslag en andere symptomen van een vertraagde overgevoeligheid (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterden de symptomen na het stoppen van bupropion en het starten van een behandeling met antihistaminica of corticosteroiden en verdwenen de symptomen 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 werd echter hypertensie gemeld bij patiënten die bupropion kregen, die in sommige gevallen ernstig kan zijn (zie rubriek 4.8) en acute behandeling vereist. Dit is waargenomen bij patiënten met en zonder reeds bestaande hypertensie.

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

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

Specifieke patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Alle patiënten met leverinsufficiëntie dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op mogelijke

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

bijwerkingen (bijv. slaperigheid, droge mond, convulsies) die een aanwijzing kunnen zijn voor hoge geneesmiddel- of metabolietspiegels.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Ouderen

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

Onjuiste toedieningswegen

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

Serotoninesyndroom

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat monoamineoxidase A- en B-remmers ook de catecholaminerge activiteiten bevorderen, via een ander mechanisme dan dat van bupropion, is gelijktijdig gebruik van bupropion en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), aangezien er een verhoogde kans op bijwerkingen is door hun gelijktijdige toediening. Er dient een periode van ten minste 14 dagen te zitten tussen het staken van irreversibele MAO-remmers en de start van de behandeling met bupropion. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen

Hoewel ze niet worden gemetaboliseerd door het CYP2D6-isoenzym, remmen bupropion en zijn voornaamste metaboliet hydroxybupropion de CYP2D6-activiteit. Gelijktijdige toediening van bupropion en desipramine aan gezonde vrijwilligers, die snelle metabolisateurs van het CYP2D6-isoenzym zijn, resulteerde in grote (twee- tot vijfvoudige) 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, flecainide). Wanneer bupropion wordt toegevoegd aan een behandelingsregime van een patiënt die reeds zo'n geneesmiddel ontvangt, dient de noodzaak tot dosisverlaging van de bestaande medicatie te worden overwogen. In deze gevallen dient het verwachte voordeel van de behandeling met bupropion nauwkeurig te worden afgewogen tegen de potentiële risico's.

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

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

Het effect van andere geneesmiddelen op bupropion

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

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

bupropion via het CYP2B6-enzym en de veranderingen hierdoor in de bupropion-hydroxybupropion-ratio zijn momenteel onbekend.

Aangezien bupropion uitgebreid wordt gemetaboliseerd, is voorzichtigheid geboden wanneer bupropion gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze metabolisme kunnen induceren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, ritonavir, efavirenz) of remmen (bijv. valproaat), omdat zij de klinische werkzaamheid en veiligheid van bupropion kunnen beïnvloeden.

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

Informatie over andere interacties

Toediening van bupropion aan patiënten die gelijktijdig levodopa of amantadine gebruiken, moet met voorzichtigheid gebeuren. Beperkte klinische gegevens suggereren een hogere incidentie van bijwerkingen (bijv. misselijkheid, braken en neuropsychiatrische gebeurtenissen – zie rubriek 4.8) bij patiënten die bupropion gelijktijdig met levodopa of amantadine gebruiken.

Hoewel de klinische gegevens geen farmacokinetische interactie tussen bupropion en alcohol identificeren, zijn er zeldzame meldingen geweest van neuropsychiatrische bijwerkingen of afgenomen alcoholtolerantie bij patiënten die alcohol dronken tijdens een behandeling met bupropion. Het gebruik van alcohol tijdens een behandeling met bupropion moet daarom worden geminimaliseerd of vermeden.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gerenvoieerde versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

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 |
|------------------------------------|-------------|---------------------------------------|

Gerenvoieerde versie

**BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

| | | |
|--|-------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen* | Vaak | Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria |
| | Zeer zelden | Ernstigere overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen en anafylactische shock. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld samen met huiduitslag en andere symptomen die wijzen op vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen lijken op serumziekte. |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Vaak | Anorexie |
| | Soms | Gewichtsverlies |
| | Zeer zelden | Bloedglucosestoornissen |
| | Niet bekend | Hyponatriëmie |
| Psychische stoornissen | Zeer vaak | Slapeloosheid (zie rubriek 4.2) |
| | Vaak | Onrust, angst |
| | Soms | Depressie (zie rubriek 4.4), verwardheid |
| | Zeer zelden | Agressie, vijandigheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, hallucinaties, abnormale dromen waaronder nachtmerries, depersonalisatie, waanvoorstellingen, paranoïde ideevorming |
| | Niet bekend | Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag ^{***} , psychose |
| Zenuwstelselaandoeningen | Zeer vaak | Hoofdpijn |
| | Vaak | Tremor, duizeligheid, smaakstoornissen |
| | Soms | Concentratiestoornissen |
| | Zelden | Convulsies (zie hieronder) ** |
| | Zeer zelden | Dystonie, ataxie, parkinsonisme, incoördinatie, geheugenstoornis, paresthesie, syncope |
| | Niet bekend | Serotoninesyndroom ^{****} |
| Oogaandoeningen | Vaak | Visuele stoornissen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Vaak | Tinnitus |
| Hartaandoeningen | Soms | Tachycardie |
| | Zeer zelden | Palpitaties |
| Bloedvataandoeningen | Vaak | Verhoogde bloeddruk (soms ernstig), blozen |
| | Zeer zelden | Vasodilatatie, orthostatische hypotensie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Zeer vaak | Droge mond, maagdarmstoornissen waaronder misselijkheid en braken |
| | Vaak | Buikpijn, obstipatie |
| Lever- en galaandoeningen | Zeer zelden | Verhoogde leverenzymen, geelzucht, hepatitis |
| Huid- en onderhuidaandoeningen* | Vaak | Huiduitslag, pruritus, zweten |
| | Zeer zelden | Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, verergering van psoriasis |

Gerenvoieerde versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

| | | |
|---|-------------|---|
| | Niet bekend | Systemisch lupus erythematosus syndroom verergerd, cutane lupus erythematosus |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Zeer zelden | Spiertrekkingen |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Zeer zelden | Pollakisurie en/of urineretentie, urine-incontinentie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak | Koorts, pijn op de borst, asthenie |

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

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

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

**** Het serotoninesyndroom kan optreden als gevolg van een interactie tussen bupropion en een serotonerg geneesmiddel zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI'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 functies moeten worden bewaakt.

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

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid

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

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

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

In een terugvalpreventiestudie werden patiënten die reageerden op acht weken acute behandeling met open-label bupropion tabletten met vertraagde afgifte (300 mg/dag), gerandomiseerd naar ofwel

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

bupropion tabletten met vertraagde afgifte ofwel placebo gedurende een verdere periode van 44 weken. De groep die bupropion tabletten met vertraagde afgifte kreeg, vertoonde een statistisch significante superioriteit op het primaire eindpunt in vergelijking tot placebo ($P < 0,05$). De incidentie van aanhoudend effect tijdens de 44 weken durende dubbelblinde follow-up periode was respectievelijk 64% voor bupropion tabletten met vertraagde afgifte en 48% voor placebo.

Klinische veiligheid

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

In een retrospectieve studie werd er bij meer dan duizend blootstellingen aan bupropion in het eerste trimester geen groter aantal aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen waargenomen dan met het gebruik van andere antidepressiva.

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Gerenvooiderde versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

doseringsbereik van 300-450 mg/dag na langdurige toediening.

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

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

Distributie

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

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

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

Biotransformatie

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

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

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

Bupropion en hydroxybupropion zijn beide remmers van het CYP2D6-isoenzym met Ki-waarden van respectievelijk 21 en 13,3 μ M (zie rubriek 4.5).

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

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

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 binnen acht dagen bereikt.

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

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet statistisch significant anders bij patiënten met een milde tot matige cirrose dan die bij gezonde vrijwilligers, hoewel meer variabiliteit tussen individuele patiënten werd waargenomen (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met ernstige levercirrose waren de C_{max} en AUC sterk verhoogd (gemiddeld verschil respectievelijk 70% en driemaal hoger) en waren variabelere in vergelijking tot de waarden bij gezonde vrijwilligers; de gemiddelde halfwaardetijd was ook langer (ongeveer 40%). Voor hydroxybupropion was de gemiddelde C_{max} lager (ongeveer 70%), de gemiddelde AUC vertoonde een trend naar toename (van ongeveer 30%), de mediane t_{max} was later (ongeveer 20 uur), en de gemiddelde halfwaardetijden waren langer (ongeveer viermaal) dan bij gezonde vrijwilligers. Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion vertoonde de gemiddelde C_{max} een trend naar daling (van ongeveer 30%), de gemiddelde AUC een trend naar stijging (van ongeveer 50%), de mediane t_{max} was later (ongeveer 20 uur), en de gemiddelde halfwaardetijd was langer (ongeveer tweemaal) dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Farmacokinetiekstudies bij ouderen hebben verschillende resultaten laten zien. Een studie met enkelvoudige doses heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van bupropion en zijn metabolieten bij

Gerenvooidere versie

BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

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

In-vitro afgifte van bupropion met alcohol

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductietoxiciteitsstudies, uitgevoerd bij ratten die werden blootgesteld aan de maximaal aanbevolen dosering bij de mens (gebaseerd op systemische gegevens over blootstelling), werden geen bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid, de zwangerschap en de foetale-ontwikkeling. In reproductietoxiciteitsstudies bij konijnen behandeld met een dosis tot 7 maal de maximaal aanbevolen dosering bij de mens gebaseerd op mg/m² (er zijn geen systemische gegevens over blootstelling beschikbaar), werd alleen een kleine toename van skeletvariëaties waargenomen (toegenomen incidentie van een vaak voorkomende skeletvariatie van een extra thoracale rib en vertraagde ossificatie van de falanxen). Bovendien werd bij maternaal toxische doseringen een afname van het foetale gewicht waargenomen van konijnen.

In dierstudies 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 bij dieren 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. In de aanbevolen doseringen bij de mens induceert bupropion niet zijn eigen metabolisme. Dit suggereert dat de bevindingen in de lever van proefdieren slechts van beperkte betekenis zijn voor de evaluatie en risico-inschatting van bupropion.

Genotoxiciteitsgegevens 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 bij deze species.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gerenvooidere versie

**BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose (353-658 mPa) (E463) (bevat siliciumdioxide)
Gekiezeld microcrystallijne cellulose
Stearinezuur (type 50)
Magnesiumstearaat
Gezuiverd water

Eerste coating

Ethylcellulose (E462)
Hydroxypropylcellulose
Titaniumdioxide (E171)
Triethylcitraat (E1505)

Tweede coating

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaar in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht en licht.

Na openen: Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

De tabletten zijn verpakt in plastic flessen (HDPE) met een gesealde moeilijk door kinderen te openen plastic dop (PP schroefdop) met droogmiddel daarin geïntegreerd.

Verpakkingsgrootten: fles van 7, 30 en 90 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gerenvooide versie

**BUPROPION HCL RETARD TEVA 150 MG
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 16 februari 2021

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 123739

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 8 mei 2021

0221.4v.LD