1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyban, tabletten met verlengde afgifte 150 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg bupropionhydrochloride.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

De startdosis is 150 mg eenmaal daags gedurende zes dagen, oplopend op dag zeven tot 150 mg tweemaal daags. Tussen twee opeenvolgende doseringen moet een interval van minimaal 8 uur zitten.

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

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, die gereduceerd kan worden door doses Zyban voor het slapen gaan te vermijden (mits er ten minste 8 uur tussen de doses ligt).

Pediatrische patiënten

Gebruik bij patiënten onder de 18 jaar wordt niet aanbevolen aangezien de veiligheid en werkzaamheid van Zyban tabletten niet zijn onderzocht bij deze patiënten.

Ouderen

Zyban moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen. Een grotere gevoeligheid van sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten. De aanbevolen dosering bij ouderen is 150 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

Zyban moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Door de toegenomen variabiliteit van de farmacokinetiek bij patiënten met een mild tot matig verminderde functie is de aanbevolen doseringen bij deze patiënten 150 mg eenmaal daags.

Verminderde nierfunctie

Zyban moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De aanbevolen dosering bij deze patiënten is 150 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Zyban moet gebruikt worden in overeenstemming met richtlijnen voor het stoppen met roken.

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

Patiënten moeten 7-9 weken worden behandeld. Indien er na zeven weken geen effect wordt waargenomen, moet de behandeling worden beëindigd.

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

Zyban kan worden ingenomen met of zonder voedsel (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Beëindigen van de behandeling

Alhoewel er geen ontwenningsverschijnselen zijn te verwachten bij het beëindigen van de behandeling met Zyban kan afbouwen van de behandeling worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met een bekende tumor van het centraal zenuwstelsel.

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

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

Zyban is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige levercirrose.

Gelijktijdig gebruik van Zyban en monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontraïndiceerd. Er moet een periode van ten minste 14 dagen zitten tussen het stoppen met irreversibele MAO-remmers en de start van de behandeling met Zyban. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

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

Omdat de incidentie van convulsies afhankelijk is van de dosering en om overdosering te voorkomen, moet Zyban niet worden gebruikt door patiënten die worden behandeld met andere bupropionbevattende geneesmiddelen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

De aanbevolen dosering van Zyban mag niet worden overschreden, aangezien bupropion in verband wordt gebracht met een dosisafhankelijk risico op convulsies. Bij doseringen tot de maximale aanbevolen dagelijkse dosering (300 mg Zyban per dag) is de incidentie van convulsies ongeveer 0,1% (1 op 1.000).

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

Bij alle patiënten moet onderzocht worden of sprake is van predisponerende risicofactoren, waaronder:

- gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de drempel voor convulsies verlagen (bijv. antipsychotica, antidepressiva, antimalariamiddelen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, chinolonen en sederende antihistaminica). Voor patiënten die zulke middelen krijgen voorgeschreven terwijl ze Zyban gebruiken, moet een maximale dosis van 150 mg per dag voor de resterende duur van de behandeling worden overwogen
- alcoholmisbruik (zie ook rubriek 4.3)
- (voor)geschiedenis van hoofdletsel
- diabetes behandeld met bloedglucoseverlagende middelen of insuline
- gebruik van stimulerende of eetlustremmende middelen

Zyban moet gestopt worden en niet opnieuw gestart worden bij patiënten die tijdens behandeling een convulsie krijgen.

Interacties (zie rubriek 4.5)

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

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

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

Zyban is een centraal werkende remmer van de heropname van noradrenaline/dopamine. Neuropsychiatrische reacties zijn gemeld (zie rubriek 4.8). In het bijzonder zijn psychotische en

manische symptomatologie gemeld bij voornamelijk patiënten met een bekende voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte.

Depressieve stemming kan een symptoom zijn van nicotine-ontwenning. Depressie, met zelden daarbij suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag (waaronder suïcidepoging), is gemeld bij patiënten die een poging tot stoppen met roken ondergaan. Deze symptomen zijn ook gemeld gedurende een behandeling met Zyban, en traden in het algemeen vroeg op in de behandelingskuur.

Bupropion is in sommige landen geïndiceerd voor de behandeling van depressie. In een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met antidepressiva bij volwassenen met een depressie of een andere psychiatrische stoornis is een verhoogd risico aangetoond op suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag, dat geassocieerd wordt met het gebruik van antidepressiva, vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Artsen moeten bedacht zijn op het mogelijk optreden van significante depressieve symptomatologie bij patiënten, die een poging tot stoppen met roken ondergaan, en moeten patiënten overeenkomstig adviseren.

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

Overgevoeligheid

Zyban moet worden gestaakt wanneer patiënten een overgevoeligheidsreactie krijgen gedurende de behandeling. Artsen moeten erop bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren nadat het gebruik van Zyban is gestaakt en ze moeten verzekerd zijn dat symptomatische behandeling wordt toegediend gedurende een voldoende tijdsduur (ten minste één week).
Typische symptomen omvatten huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst maar ernstiger reacties kunnen angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen, anafylactische shock, multiform erytheem of Stevens-Johnson syndroom omvatten. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld bij uitslag en andere symptomen van een vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen gelijkenis vertonen met serumziekte (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterden de symptomen na het stoppen van bupropion en na het starten van een behandeling met antihistaminica of corticosteroïden. Na enige tijd verdwenen de symptomen.

Hypertensie

In de klinische praktijk is hypertensie, die in sommige gevallen ernstig kan zijn (zie rubriek 4.8) en acute behandeling vereist, gemeld bij patiënten die bupropion alleen en in combinatie met nicotine vervangingstherapie kregen. Dit is vastgesteld bij patiënten met en zonder reeds bestaande hypertensie. Een uitgangsbloeddruk moet gemeten worden bij het begin van de behandeling met daaropvolgende metingen, in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande hypertensie.

Er moet overwogen worden om te stoppen met Zyban als een klinisch significante toename van de bloeddruk wordt waargenomen.

Beperkte klinische gegevens geven aan dat hogere percentages van personen die stoppen met roken bereikt kunnen worden door gecombineerd gebruik van Zyban met Nicotine Transdermale Systemen (NTS). Een hoger percentage hypertensie, optredend tijdens de behandeling, werd echter vastgesteld in de combinatietherapiegroep. Indien een combinatietherapie met een NTS wordt gebruikt, moet voorzichtigheid worden betracht en wordt het wekelijks meten van de bloeddruk aanbevolen. Vóór het inzetten van de combinatietherapie moeten voorschrijvers de productinformatie van de relevante NTS raadplegen.

Brugada-syndroom

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

Specifieke patiëntengroepen

Ouderen
De klinische ervaring met bupropion wijst niet op enig verschil in verdraagbaarheid tussen oudere en andere volwassen patiënten. Een grotere gevoeligheid van sommige oudere patiënten kan echter niet uitgesloten worden. Daarom is de aanbevolen dosis voor deze patiënten 150 mg per dag (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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 milde tot matige levercirrose in vergelijking met gezonde vrijwilligers, maar de bupropion-plasmaspiegels lieten een grotere variabiliteit zien tussen individuele patiënten. Daarom moet Zyban met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie en is 150 mg eenmaal daags de aanbevolen dosering bij deze patiënten.

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

Verminderde nierfunctie
Bupropion wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als zijn metabolieten. Derhalve is 150 mg eenmaal daags de aanbevolen dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien bupropion en zijn werkzame metabolieten in grotere mate dan normaal zouden kunnen accumuleren (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De patiënt moet nauwkeurig worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen die hoge geneesmiddel- of metabolietniveaus kunnen aangeven.

Interferentie met urinetesten

Er zijn meldingen dat bupropion, met zijn amfetamine-achtige chemische structuur, de bepaling van sommige snelle urine drugtesten beïnvloedt, 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 toedienieningswegen

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

Serotoninesyndroom

Er zijn postmarketingmeldingen van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer Zyban 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

Bij patiënten die behandeld worden met medicijnen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen, moet Zyban alleen worden gebruikt wanneer sprake is van een dwingende klinische reden waarbij het potentiële medische voordeel van het stoppen met roken zwaarder weegt dan het potentiële verhoogde risico van convulsie (zie rubriek 4.4).

Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen:

Hoewel het niet wordt gemetaboliseerd door het CYP2D6-iso-enzym, remmen bupropion en zijn voornaamste metaboliet hydoxybupropion de CYP2D6-activiteit. Gelijktijdige toediening van bupropionhydrochloride en desipramine aan gezonde vrijwilligers die bekend waren als snelle metaboliseerders van het CYP2D6-iso-enzym, resulteerde in grote (2- tot 5-voudige) toenames van de C_{max} en de AUC van desipramine. Remming van CYP2D6 was gedurende ten minste 7 dagen na inname van de laatste dosering van bupropionhydrochloride aanwezig.

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

Er zijn postmarketingmeldingen van serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer Zyban 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 niet primair gemetaboliseerd wordt door CYP2D6, verhoogde bupropion in een studie de C_{max} en AUC van citalopram met respectievelijk 30% en 40%.

De gelijktijdige toediening van digoxine met bupropion kan de digoxinespiegels verlagen. Op basis van een 'cross-study' vergelijking werd bij gezonde vrijwilligers de AUC 0-24u van digoxine 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, voornamelijk door het cytochroom P450 CYP2B6 (zie rubriek 5.2), gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion. 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 toegenomen bupropionplasmaspiegels en lagere spiegels van het actieve metaboliet hydroxybupropion. De klinische consequenties van de remming van het metabolisme van bupropion via het CYP2B6-enzym en de daaruit volgende veranderingen in de bupropion-hydroxybupropionratio zijn tot op heden onbekend.

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

In een aantal studies bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte ritonavir (in een dosering van 100 mg tweemaal daags of 600 mg tweemaal daags) of ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg tweemaal daags, een dosisafhankelijke verlaging van de blootstelling van bupropion en zijn belangrijkste metabolieten met ongeveer 20 tot 80% (zie rubriek 5.2).

Op vergelijkbare wijze verminderde efavirenz 600 mg eenmaal daags gedurende twee weken de blootstelling aan bupropion met ongeveer 55% bij gezonde vrijwilligers.

Patiënten die een van deze geneesmiddelen in combinatie met bupropion krijgen, kunnen verhoogde doseringen bupropion nodig hebben, maar de maximaal aanbevolen dosering bupropion mag niet worden overschreden.

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

Andere interacties:

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

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

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

Aangezien monoamine-oxidase-A- en B-remmers ook de catecholaminerge activiteiten bevorderen via een verschillend mechanisme dan dat van bupropion, is gelijktijdig gebruik van Zyban en monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) aangezien er een toegenomen mogelijkheid van bijwerkingen is door hun gelijktijdige toediening. Er moeten ten minste 14 dagen zitten tussen het stoppen met de irreversibele MAO-remmers en de start van de behandeling met Zyban. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

Studies suggereren dat blootstelling aan bupropion kan toenemen wanneer bupropion tabletten met verlengde afgifte worden ingenomen met een vetrijke maaltijd (zie rubriek 5.2).

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 van de zwangerschap 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 onderzoeken zijn deze bevindingen niet consistent. Uit dieronderzoek zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten bij reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Zyban mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger zijn moeten aangemoedigd worden om te stoppen met roken zonder het toepassen van farmacotherapie.

Borstvoeding

Bupropion en metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. De beslissing om af te zien van borstvoeding of om af te zien van de therapie met Zyban moet gemaakt worden na zorgvuldige afweging tussen het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie met Zyban voor de moeder.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande lijst geeft informatie over de bijwerkingen zoals die in de klinische praktijk zijn vastgesteld, ingedeeld naar incidentie en systeem/orgaanklasse. Opgemerkt moet worden dat het stoppen met roken vaak in verband wordt gebracht met nicotine-ontwenningsverschijnselen (zoals opwinding, slapeloosheid, tremor, zweten), waarvan enkele ook als bijwerkingen van Zyban worden beschouwd.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij de volgende afspraken gehanteerd worden: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 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
Immuunsysteemaan-doeningen *	vaak	overgevoeligheidsreacties zoals urticaria
	zelden	ernstiger overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen en anafylactische shock artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld in combinatie met huiduitslag en andere symptomen van een vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen gelijkenis vertonen met serumziekte

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	soms	anorexie
	zelden	bloedglucosestoornissen
	niet bekend	hyponatriëmie
Psychische stoornissen	zeer vaak	slapeloosheid (zie rubriek 4.2)
	vaak	depressie (zie rubriek 4.4), opwinding, angst
	soms	verwardheid
	zelden	geïrriteerdheid, vijandigheid, hallucinaties, depersonalisatie, abnormale dromen inclusief nachtmerries
	zeer zelden	waanvoorstellingen, paranoïde gedrag, rusteloosheid, agressie
	niet bekend	suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag***, psychose, dysfemie, paniekaanval
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	tremor, concentratiestoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, smaakafwijkingen
	zelden	convulsies (zie hieronder)**, dystonie, ataxie, parkinsonisme, ongerichte spieractiviteit (incoördinatie), geheugenvermindering, paresthesie, syncope
	niet bekend	serotoninesyndroom****
Oogaandoeningen	soms	gezichtsstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	soms	tinnitus
Hartaandoeningen	soms	tachycardie
	zelden	palpitaties
Bloedvataandoeningen	soms	toegenomen bloeddruk (soms ernstig), blozen
	zelden	vasodilatatie, orthostatische hypotensie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	vaak	droge mond, gastro-intestinale verstoring inclusief misselijkheid en braken, abdominale pijn, constipatie
Lever- en galaandoeningen	zelden	verhoogde leverenzymen, geelzucht, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	rash, pruritus, zweten
	zelden	erythema multiforme en het syndroom van Stevens-Johnson zijn eveneens gemeld verergering van psoriasis
	zeer zelden	alopecia
	niet bekend	systemisch lupus erythematosus syndroom verergerd, cutane lupus erythematosus, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zelden	krampen

Nier- en urinewegaandoeningen	zelden	pollakisurie en/of urineretentie
	zeer zelden	urine incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	vaak	koorts
	soms	pijn op de borst, asthenie

* Overgevoeligheid kan voorkomen als huidreactie. Zie “Immuunsysteemaandoeningen” en “Huid- en onderhuidaandoeningen”
** De incidentie van convulsies is ongeveer 0,1 % (1/1.000). Het meest gebruikelijke type convulsie is gegeneraliseerde tonisch-clonische convulsie, een convulsietype dat in enkele gevallen kan resulteren in postictale verwardheid of geheugenstoornis (zie rubriek 4.4).
*** Er zijn tijdens de behandeling met bupropion gevallen gemeld van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag (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 serotonine-norepinefrine-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 tienmaal de maximale therapeutische dosering is gerapporteerd. Naast de vermelde effecten in rubriek 4.8 Bijwerkingen zijn de symptomen van overdosering onder meer slaperigheid, bewusteloosheid en/of ECG-veranderingen zoals prikkelgeleidingsstoornissen (waaronder QRS-prolongatie), aritmieën en tachycardie. QTc-prolongatie is ook gerapporteerd, maar wordt in het algemeen gezien samen met QRS-prolongatie en een verhoogde hartslag. Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder gevolgen, is bij patiënten, die aanzienlijke overdoses van het middel innamen, in zeer zeldzame gevallen het overlijden geassocieerd met bupropion. Serotoninesyndroom is ook gemeld.

Behandeling: in geval van overdosering wordt geadviseerd de patiënt op te nemen in het ziekenhuis. ECG en vitale functies moeten worden gecontroleerd.

De patiënt moet adequate luchtvoorziening, zuurstoftoediening en ventilatie hebben. Het gebruik van actieve kool wordt aangeraden. Er is geen specifiek antidotum voor bupropion bekend. Verdere behandeling moet plaats vinden op klinisch geleide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere antidepressiva, ATC code: N06 AX12.

Werkingsmechanisme

Bupropion is een selectieve remmer van neuronale heropname van catecholamines (noradrenaline en dopamine) met minimale effecten op de heropname van indolamines (serotonine) en is geen remmer van één van beide monoamine-oxidases. Het werkingsmechanisme van bupropion bij het stoppen met

roken is onbekend. Er wordt echter aangenomen dat deze werking wordt veroorzaakt door de noradrenerge en/of dopaminerge mechanismen.

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 hoger 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 (nationaal geboortedefectenpreventie onderzoek) werd een statistisch significant verband waargenomen tussen het vóórkomen van een hartdefect van de linker uitstroombaan bij zuigelingen en zelfgemeld gebruik van bupropion in de vroege zwangerschap. Er is geen verband waargenomen tussen bupropiongebruik van de moeder en andere vormen van hartdefecten of met alle gecombineerde categorieën hartdefecten.

Een nadere analyse van de gegevens uit het Slone Epidemiology Center Birth Defects Study (Slone Epidemiologisch Centrum Geboortedefecten onderzoek) vond geen statistisch significante toename in hartdefecten van 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 150 mg bupropionhydrochloride als een tablet met verlengde afgifte aan gezonde vrijwilligers worden na circa 2,5 - 3 uur maximale plasmaconcentraties (C_{max}) waargenomen van ongeveer 100 ng/ml. AUC- en C_{max}-waarden van bupropion en de actieve metabolieten hydroxybupropion en threohydrobupropion nemen dosisproportioneel toe over een doseringsbereik van 50-200 mg bij enkelvoudige dosering en over een doseringsbereik van 300-450 mg/dag bij chronische dosering. AUC- en C_{max}-waarden van hydroxybupropion zijn respectievelijk circa 3 en 14 maal hoger dan bupropion-AUC- en -C_{max}-waarden. Threohydrobupropion-C_{max}-waarden zijn vergelijkbaar met bupropion-C_{max}-waarden terwijl de AUC van threohydrobupropion circa 5 maal hoger is dan die van bupropion. Piekplasmaspiegels van hydroxybupropion en threohydrobupropion worden ongeveer 6 uur na toediening van een enkelvoudige dosering bupropion bereikt. Plasmaspiegels van erythrohydrobupropion (een actieve isomeer van threohydrobupropion) zijn na enkelvoudige toediening van bupropion niet kwantificeerbaar.

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

Twee studies bij gezonde vrijwilligers met bupropion SR (sustained release = met verlengde afgifte) 150 mg tabletten doen veronderstellen dat blootstelling aan bupropion kan toenemen wanneer Zyban tabletten ingenomen worden met voedsel.
Uit deze twee studies bleek dat, wanneer ingenomen na een vetrijk ontbijt, de maximum plasma-concentraties van bupropion (C_{max}) toenam met 11% en 35% , terwijl de algemene blootstelling aan bupropion (AUC) toenam met 16% en 19%.

Distributie

Bupropion wordt uitgebreid gedistribueerd, met een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 2000 l. Bupropion, hydroxybupropion en threohydrobupropion binden matig aan plasma-eiwitten (respectievelijk 84%, 77% en 42%).
Bupropion en de actieve metabolieten worden in de moedermelk uitgescheiden. Uit dierstudies blijkt dat bupropion en de actieve metabolieten de bloed-hersenbarrière en de placenta passeren.

Biotransformatie

Bupropion wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij mensen. Drie farmacologisch actieve metabolieten zijn geïdentificeerd in plasma: hydroxybupropion en de amino-alcoholisomeren, 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 het 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 werking van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion op cytochroom P450 is niet onderzocht.

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

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

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

Eliminatie

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

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

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

Speciale patiëntenpopulaties:

Verminderde nierfunctie

De eliminatie van bupropion en zijn belangrijkste actieve metabolieten kan verminderd 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 de blootstelling aan bupropion en/of zijn metabolieten was toegenomen (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet statistisch significant verschillend bij patiënten met een milde tot matige cirrose vergeleken met gezonde vrijwilligers, alhoewel er in deze groep meer variabiliteit tussen individuele patiënten is waargenomen (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met ernstige levercirrose namen de C_{max} en AUC van bupropion sterk toe (gemiddeld verschil van respectievelijk circa 70% en drievoud) en waren ze variabeler in vergelijking met 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 (ongeveer 30%), de mediane T_{max} was later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijden
waren langer (ongeveer 4 maal) dan bij gezonde vrijwilligers. Voor threohydrobupropion en eryhtrohydrobupropion vertoonde de C_{max} een trend naar afname (ongeveer 30%), de gemiddelde AUC vertoonde een trend naar toename (ongeveer 50%), de mediane T_{max} was later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijd was langer (ongeveer 2 maal) dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Farmacokinetiekstudies bij ouderen hebben verschillende resultaten laten zien. In een studie met enkelvoudige dosering is aangetoond dat de farmacokinetiek van bupropion en zijn metabolieten bij ouderen niet verschilt van die van jongere volwassenen. Een andere farmacokinetiekstudie met enkelvoudige en meervoudige doseringen heeft gesuggereerd dat accumulatie van bupropion en zijn metabolieten mogelijk vaker zou voorkomen bij ouderen. De klinische ervaring heeft geen verschillen in verdraagbaarheid tussen oudere en jongere patiënten aangetoond, maar een mogelijk hogere gevoeligheid van ouderen kan niet volledig worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten bij een soortgelijke blootstelling als de blootstelling die bereikt wordt bij de maximaal aanbevolen dosering bij de mens (gebaseerd op systemische gegevens rond blootstelling) werden geen bijwerkingen waargenomen bij de vruchtbaarheid, de zwangerschap en de foetale ontwikkeling.

In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij konijnen behandeld met een dosis tot 7 maal de maximaal aanbevolen dosering bij de mens, gebaseerd op mg/m^2-basis (er zijn geen systemische gegevens rond blootstelling voorhanden) werd slechts een kleine toename in skeletvariaties waargenomen (toegenomen incidentie van een vaak voorkomende skeletvariatie van een extra thoracale rib en vertraagde ossificatie van de falanxen). Bovendien werd bij voor het maternale dier 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 dosisgerelateerde symptomen: ataxie en convulsies bij ratten, algemene verzwakking, trillen en emese bij honden en een toegenomen letaliteit bij beide diersoorten. Aangezien er enzyminductie bij de proefdieren en niet bij de mens optreedt, waren de systemische blootstellingen bij dieren gelijk aan de systemische blootstelling bij de mens bij de maximaal aanbevolen dosering.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

microkristallijne cellulose
hypromellose
cysteïnehydrochloridemonohydraat
magnesiumstearaat

Filmomhulling

hypromellose
macrogol 400
titaandioxide (E171)
carnauba was

Drukinkt

ijzeroxide zwart (E172)
hypromellose

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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking bevat blisters met aluminiumfolie/papieren-folie doordrukstrips (Polyamide-Alu-PVC/Papier-Alu) die door kinderen moeilijk te openen zijn.
30, 40, 50, 60 of 100 tabletten per verpakking. Elke blister strip bevat 10 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

GlaxoSmithKline BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

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

RVG 24160

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 december 1999
Datum van laatste verlenging: 1 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 15 maart 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl