

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zyntabac, filmomhulde tabletten met verlengde afgifte 150 mg.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde 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**

Zyntabac 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**

Zyntabac dient gebruikt te worden in overeenstemming met richtlijnen voor het stoppen met roken.

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

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

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

Patiënten dienen 7-9 weken te worden behandeld.

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

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

#### Volwassenen:

Het wordt aanbevolen de behandeling te starten terwijl de patiënt nog rookt en om een streefdatum vast te stellen om te stoppen met roken binnen de eerste twee weken van behandeling met Zyntabac, 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 dient een interval van minimaal 8 uur te zitten.

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

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

#### Kinderen en adolescenten:

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

#### Ouderen

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

#### Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie

Zyntabac dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Door de toegenomen variabiliteit van de farmacokinetiek bij patiënten met een milde tot matig verminderde functie is de aanbevolen dosering bij deze patiënten 150 mg eenmaal daags.

#### Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Zyntabac is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor bupropion of één van de bestanddelen van de tablet.

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

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

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

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

Zyntabac is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige levercirrose.

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

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

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

Bij alle patiënten dient onderzocht te 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 Zyntabac 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 orale bloedglucoseverlagende middelen of insuline
- gebruik van stimulerende of eetlustremmende middelen

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

##### Interacties (zie rubriek 4.5)

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

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

Uit de literatuur blijkt dat geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, verlaagde concentraties endoxifen, de actieve metaboliët 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

Zyntabac 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-onttrekking. 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 Zyntabac, 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 dienen patiënten zodanig te adviseren.

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

#### Overgevoeligheid

Zyntabac dient te 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 Zyntabac 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 meer ernstige reacties kunnen angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen, anafylactische shock, multiform erytheem of Stevens-Johnson syndroom omvatten. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld bij acuut exantheem 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 corticosteroiden. 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 dient gemeten te worden bij het begin van de behandeling met daaropvolgende metingen, in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande hypertensie.

Er dient overwogen te worden om te stoppen met Zyntabac 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 Zyntabac 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 het wekelijks meten van de bloeddruk wordt aanbevolen. Vóór het inzetten van de combinatietherapie dienen voorschrijvers de productinformatie van de relevante NTS te raadplegen.

#### Specifieke patiëntengroepen

##### *Ouderen*

De klinische ervaring met bupropion wijst niet op enig verschil in verdraagbaarheid tussen oudere en andere volwassen patiënten. Een grotere gevoeligheid van sommige oudere patiënten kan echter niet

uitgesloten worden, 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 dient Zyntabac met voorzichtigheid te 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 verminderde leverfunctie moeten nauwgezet gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen (bijv. slapeeloesheid, droge mond) 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 dient nauwkeurig te worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen die hoge geneesmiddel- of metabolietniveaus kunnen aangeven.

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

Bij patiënten die behandeld worden met medicijnen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen, dient Zyntabac alleen te worden gebruikt wanneer sprake is van een dwingende klinische reden waarbij het potentiële medische voordeel van het stoppen met roken zwaarder weegt dan het potentiële verhoogde risico van convulsie (zie 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 hydroxybupropion de CYP2D6-activiteit. Gelijktijdige toediening van bupropionhydrochloride en desipramine aan gezonde vrijwilligers, die bekend waren als snelle metabolisatoren 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 Zyntabac wordt toegevoegd aan een behandelingsregime van een patiënt die reeds medicatie gebruikt, die gemetaboliseerd wordt door CYP2D6, dient de noodzaak van een verlaging van de dosering van de bestaande medicatie te worden overwogen. In deze gevallen dient het verwachte voordeel van de behandeling met Zyntabac zorgvuldig te worden afgewogen tegen de potentiële risico's.

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%.

### 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 bupropionplasma'spiegels 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 (Kaletra) 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 van 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 met daaruit voortkomende toenames van plasmaniveaus van medicatie, die door dit enzym wordt gemetaboliseerd. Dit kan bijzonder belangrijk zijn voor die producten met een smalle therapeutische breedte, die voornamelijk door CYP1A2 worden gemetaboliseerd (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 Zyntabac aan patiënten die gelijktijdig levodopa of amantadine gebruiken dient met grote voorzichtigheid te gebeuren. Beperkte gegevens uit het klinisch onderzoek suggereren een hogere incidentie van bijwerkingen (zoals misselijkheid, braken en neuropsychiatrische gebeurtenissen – zie rubriek 4.8) bij patiënten die gelijktijdig Zyntabac en òf levodopa òf amantadine gebruiken.

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

monoamine-oxidaseremmers (MAOI's) 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 MAOI's en de start van de behandeling met Zyntabac. Voor reversibele MAOI's 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

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

In een retrospectieve studie 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.

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

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

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 Zyntabac moet gemaakt worden na zorgvuldige afweging tussen het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie met Zyntabac voor de moeder.

#### 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 Zyntabac duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd kan veroorzaken. Patiënten dienen derhalve voorzichtig te zijn voordat ze gaan autorijden of machines bedienen totdat ze redelijk zeker weten dat Zyntabac hun prestaties niet in slechte zin beïnvloedt.

#### 4.8 Bijwerkingen

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

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen *	vaak	overgevoelighedsreacties zoals urticaria
	zelden	meerdere ernstige overgevoelighedsreacties 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
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
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	tremor, concentratiestoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, smaakafwijkingen
	zelden	convulsies (zie hieronder)**, dystonie, ataxie, parkinsonisme, ongerichte spieractiviteit (incoördinatie), geheugenvermindering, paresthesie, syncope
Oogaandoeningen	soms	gezichtsstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	soms	tinnitus
Hartaandoeningen	soms	tachycardie
	zelden	palpitaties
Bloedvataandoeningen	soms	toegenomen bloeddruk (soms ernstig), blozen
	zelden	vasodilatatie, orthostatische hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	zelden	krampen
Nier- en	zelden	pollakisurie en/of urineretentie

urine- en darm-afwijkingen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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.

## 4.9 Overdosering

Acute inname van meer dan tienmaal de maximale dagdosering 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.

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Na orale toediening van 150 mg bupropionhydrochloride als een tablet met vertraagde 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 dosISRANGE van 50-200 mg bij enkelvoudige dosering en over een dosISRANGE van 300-450 mg/dag bij chronische dosering. AUC- en  $C_{max}$ -waarden van hydroxybupropion zijn respectievelijk circa 3 en 14 maal hoger dan bupropion-AUC- en  $C_{max}$ -waarden. Threohydrobupropion- $C_{max}$ -waarden zijn vergelijkbaar met bupropion  $C_{max}$ -waarden en de AUC is circa 5 maal hoger. 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 biobeschikbaarheid 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 Zyntabac tabletten ingenomen worden met voedsel.

Uit deze twee studies bleek dat, wanneer ingenomen na een vetrijk ontbijt, de maximum plasmaconcentraties toenamen 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.

### **Metabolisme**

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 wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion voornamelijk door het CYP2B6, terwijl CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 en 2E1 hierbij minder betrokken zijn. Daarentegen wordt threohydrobupropion gevormd door 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  $\mu$ M (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 <sup>14</sup>C-dosis werd uitgescheiden in de urine als actieve metabolieten.

De gemiddelde 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 zijn langer (respectievelijk 37 and 33 uur).

### **Speciale patiëntengroepen**

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

De eliminatie van bupropion en zijn belangrijkste actieve metabolieten kan verminderd zijn bij patiënten met een verminderde renale functie. Beperkte gegevens bij patiënten met een 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).

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

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet verschillend bij patiënten met een mild 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 70% en drievoud) en waren variabelere 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 erythrohydrobupropion 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).

#### **Oudere patiënten**

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 jongeren. 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 verdraagzaamheid tussen ouderen en jongeren 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 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 species. Aangezien er enzyminductie bij de proefdieren en niet bij de mens optreedt, waren deze systemische blootstellingen 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 niet een zoogdier-mutageen en daarom niet van belang is als een humane genotoxische stof. Muizen- en rattenstudies bevestigen de afwezigheid van carcinogeniteit in deze species.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern:**

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

GlaxoSmithKline BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
tel. 030-6938100  
ninfo@gsk.com

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

RVG 25041

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

Datum eerste goedkeuring: 1 december 1999

Datum laatste hernieuwing: 1 december 2009

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

Laatste gedeeltelijke herziening 11 maart 2011 betreft rubrieken: 4.3; 4.4 en 4.5.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)