

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ELONTRIL 150 mg tabletten met gereguleerde afgifte.

ELONTRIL 300 mg tabletten met gereguleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg of 300 mg bupropionhydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

150 mg tablet: roomwitte tot lichtgele, ronde tablet aan één zijde met zwarte inkt bedrukt met "GS5FV" en onbedrukt aan de andere zijde.

300 mg tablet: roomwitte tot lichtgele, ronde tablet aan één zijde met zwarte inkt bedrukt met "GS5YZ" en onbedrukt aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ELONTRIL is bestemd voor de behandeling van depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

ELONTRIL tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Gebruik bij volwassenen

De aanbevolen startdosis is 150 mg eenmaal daags. De 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 tijd van minimaal 24 uur te zitten.

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

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

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, die vaak van voorbijgaande aard is. Slapeloosheid kan worden verminderd door inname vòòr het slapen gaan te vermijden (mits er ten minste 24 uur tussen de doses zit).

– **Patiënten overzetten van WELLBUTRIN SR* tabletten**

(* bupropion tabletten met verlengde afgifte met tweemaal daagse dosering; Wellbutrin SR is niet geregistreerd in Nederland)

Wanneer patiënten worden overgezet van bupropion bevattende tabletten met verlengde afgifte met een tweemaal daagse dosering naar ELONTRIL tabletten dient, indien mogelijk, dezelfde totale dagdosis worden gegeven.

Gebruik bij kinderen en adolescenten

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

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie

ELONTRIL dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4). 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

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).

Het stoppen van de behandeling

Hoewel onttrekkingsverschijnselen (gemeten als spontane meldingen en niet met “rating scales”) niet werden waargenomen in klinische studies met ELONTRIL, 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

ELONTRIL is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor bupropion of één van de hulpstoffen.

ELONTRIL is gecontraïndiceerd bij patiënten die enig ander geneesmiddel innemen dat bupropion bevat, aangezien de incidentie van convulsies dosisafhankelijk is.

ELONTRIL is gecontraïndiceerd bij patiënten met manifeste epilepsie of met een voorgeschiedenis van convulsies.

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

ELONTRIL 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 benzodiazepinen en benzodiazepine-achtige middelen).

ELONTRIL is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige levercirrhose.

ELONTRIL is gecontraïndiceerd bij patiënten met boulimia of anorexia nervosa of met een voorgeschiedenis hiervan.

Gelijktijdig gebruik van ELONTRIL 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 ELONTRIL. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

De aanbevolen dosering van bupropion tabletten met gereguleerde afgifte 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 bij doses tot 450 mg/dag ongeveer 0,1%.

Er is sprake van een verhoogd risico op convulsies dat optreedt bij gebruik van ELONTRIL in aanwezigheid van predisponerende factoren die de convulsiedrempel verlagen. Daarom dient ELONTRIL met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met één of meer condities die predisponeren voor een verlaagde convulsiedrempel.

Bij alle patiënten dient onderzocht te worden of er sprake is predisponerende risicofactoren; dit zijn onder meer:

- gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen, waarvan bekend is dat deze de convulsiedrempel verlagen (bijv. antipsychotica, antidepressiva, antimalariamiddelen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, quinolonen en sederende antihistaminica)
- alcoholmisbruik (zie ook rubriek 4.3)
- voorgeschiedenis van hoofdletsel
- diabetes behandeld met orale bloedglucoseverlagende middelen of insuline
- gebruik van stimulerende of eetlustremmende middelen

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

Interacties (zie rubriek 4.5)

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

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

Uit de literatuur blijkt dat geneesmiddelen die CYP2D6 remmen, verlaagde concentraties endoxifen, de actieve metaboliet van tamoxifen, kunnen veroorzaken. 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 toonden een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

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

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

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

Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis

Neuropsychiatrische symptomen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). In het bijzonder psychotische en manische symptomatologie zijn 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 voor 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 dienen patiënten adequaat te worden gescreend om te bepalen of zij een risico hebben voor bipolaire stoornis; deze screening dient te bestaan uit een gedetailleerd psychiatrische anamnese, waaronder een familieanamnese van suïcide, bipolaire stoornis en depressie.

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

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

Overgevoeligheid

ELONTRIL dient onmiddellijk te worden gestopt wanneer patiënten overgevoeligheidsreacties krijgen gedurende de behandeling. Artsen moeten erop bedacht zijn dat symptomen kunnen verergeren of terugkeren volgend op het stoppen van ELONTRIL en moeten zich ervan zeker stellen dat symptomatische behandeling wordt toegediend gedurende een voldoende tijdsduur (ten minste één week). Typische symptomen zijn huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst, maar ernstigere reacties zijn angio-oedeem, dyspnoe/bronchospasmen, anafylactische shock, multiform erytheem of Stevens-Johnson syndroom. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld bij 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 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 uitgangsbloeddruk dient verkregen te worden bij begin van de behandeling met daaropvolgende controles, vooral bij patiënten met reeds bestaande hypertensie. Er dient overwogen te worden om te stoppen met ELONTRIL als een klinisch significante toename van de bloeddruk wordt waargenomen.

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

Specifieke patiëntengroepen

Kinderen en adolescenten (<18 jaar)

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

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 ELONTRIL met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

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

Verminderde nierfunctie

Bupropion wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden als zijn metabolieten. Vandaar dat bij patiënten met een verminderde nierfunctie bupropion en zijn actieve metabolieten in grotere mate dan normaal zouden kunnen accumuleren. De patiënt dient nauwkeurig te worden gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen (bijv. slapeloosheid, droge mond, convulsies) die een aanwijzing kunnen zijn voor hoge geneesmiddel- of metabolietenspiegels (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat monoamine-oxidase A- en B-remmers ook de catecholaminerge activiteiten bevorderen via een verschillend mechanisme van dat van bupropion, is het gelijktijdig gebruik van ELONTRIL en monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3), aangezien er een verhoogde mogelijkheid van bijwerkingen is door hun gelijktijdige toediening. Ten minste 14 dagen moeten voorbijgaan tussen het stoppen met de irreversibele MAO-remmers en het beginnen met de behandeling van ELONTRIL. Voor reversibele MAO-remmers is een periode van 24 uur voldoende.

Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen

Hoewel het niet wordt gemetaboliseerd door het CYP2D6-isoenzym, remmen bupropion en zijn voornaamste metaboliet hydroxybupropion de CYP2D6-activiteit. Gelijktijdige toediening van bupropion en desipramine aan gezonde vrijwilligers, die bekend waren als snelle metaboliseerders van het CYP2D6-isoenzym resulteerde in grote (twee- tot vijf maal) toenames van de C_{max} en de AUC van desipramine. Remming van CYP2D6 was gedurende 7 dagen na inname van de laatste dosering van bupropion aanwezig.

Gelijktijdige therapie met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, die voornamelijk door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, moeten worden begonnen aan de onderkant van het doseringsgebied van het gelijktijdige geneesmiddel. Zulke geneesmiddelen zijn bepaalde antidepressiva (bijv. desipramine, imipramine), antipsychotica (bijv. risperidon, thioridazine), bètablokkers (bijv. metoprolol), serotonine-selectieve heropnameremmers (SSRI's) en klasse 1C anti-aritmica (bijv. propafenon, flecaïnide). Wanneer ELONTRIL wordt toegevoegd aan een behandelingsregime van een patiënt die reeds zo'n geneesmiddel ontvangt, 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 ELONTRIL nauwkeurig 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 (een SSRI) niet primair wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, verhoogde bupropion in een studie de C_{max} en AUC van citalopram met 30% respectievelijk 40%.

Het effect van andere geneesmiddelen op bupropion

Bupropion wordt gemetaboliseerd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion voornamelijk door het cytochroom P450 CYP2B6 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van

geneesmiddelen die via het CYP2B6 isoenzym het metabolisme van bupropion kunnen beïnvloeden (bijv. CYP2B6-substraten: cyclofosfamide, ifosfamide, en CYP2B6-remmers: orfenadrine, ticlopidine, clopidogrel) kunnen resulteren in verhoogde bupropion-plasmaspiegels en verlaagde spiegels van de actieve metaboliet hydroxybupropion. De klinische gevolgen van de remming van het metabolisme van bupropion via het CYP2B6-enzym en de veranderingen hierdoor in de bupropion-hydroxybupropion ratio zijn momenteel onbekend.

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), 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 (Kaletra[®]) tweemaal daags de blootstelling van 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 de blootstelling van bupropion met ongeveer 55% bij gezonde vrijwilligers. 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 kregen een hogere dosis bupropion vereisen, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion dient niet te worden overschreden.

Informatie over andere interacties

Toediening van ELONTRIL aan patiënten die gelijktijdig levodopa of amantadine gebruiken, dient met voorzichtigheid te 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 ELONTRIL moet daarom worden geminimaliseerd of vermeden.

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

Er is geen systematische evaluatie van de combinatie van bupropion met antidepressiva (andere dan desipramine en citalopram), benzodiazepinen (andere dan diazepam) of neuroleptica. De ervaring met sint-janskruid is ook beperkt.

Gelijktijdig gebruik van ELONTRIL en een nicotine transdermaalsysteem (NTS) kan resulteren in bloeddrukverhoging.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De veiligheid van het gebruik van ELONTRIL tijdens zwangerschap is niet vastgesteld.

In een retrospectieve studie in een groep van meer dan duizend blootstellingen aan bupropion gedurende het eerste trimester was het aantal aangeboren afwijkingen of cardiovasculaire afwijkingen niet groter vergeleken met het gebruik van andere antidepressiva.

De evaluatie van dierexperimentele studies heeft geen aanwijzingen gegeven voor directe of indirecte schadelijke effecten op de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de perinatale en postnatale ontwikkeling.

De blootstelling bij dieren was gelijk aan de systemische blootstelling die wordt bereikt bij de mens bij de maximaal aanbevolen dosering. Het potentiële risico bij de mens is onbekend. Toediening van bupropion tijdens de zwangerschap dient alleen te worden overwogen wanneer de verwachte voordelen zwaarder wegen dan de potentiële risico's.

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

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

Net als met andere geneesmiddelen met een werking op het CZS, kan bupropion het vermogen beïnvloeden om taken uit te oefenen, die een inschatting of cognitieve en motorische vaardigheden vereisen. Patiënten dienen daarom voorzichtig te zijn voordat ze gaan autorijden of machines bedienen totdat ze redelijk zeker weten dat ELONTRIL hun prestaties niet negatief beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt onder de kopjes van frequenties, 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).

Immuunsysteem aandoeningen*	Vaak	Overgevoeligheidsreacties zoals urticaria
	Zeer zelden	Meerdere ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem, dyspnoe/bronchospasmen en anafylactische shock. Artralgie, myalgie en koorts zijn eveneens gemeld samen met huiduitslag en andere symptomen van vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen lijken op serumziekte.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Anorexie
	Soms	Gewichtsverlies
	Zeer zelden	Bloedglucosestoornissen
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid (zie rubriek 4.2)
	Vaak	Onrust, angst

	Soms	Depressie (zie rubriek 4.4), verwarring
	Zeer zelden	Agressie, vijandigheid, geïrriteerdheid, 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**
	Zeer zelden	Dystonie, ataxie, Parkinsonisme, incoördinatie, geheugenstoornis, paresthesieën, syncope
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
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Droge mond, maagdarmsstoornissen waaronder misselijkheid en braken
	Vaak	Buikpijn, constipatie
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
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	Spiertrekkingen

Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Pollakisurie en/of urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Koorts, pijn op de borst, asthenie

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

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

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

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, waaronder slaperigheid, bewustzijnsverlies en/of veranderingen in het electrocardiogram (ECG), zoals geleidingsstoornissen (waaronder QRS-verlenging), arrhythmieën en tachycardie. QTc-verlenging is ook gemeld, maar werd over het algemeen gezien in combinatie met QRS-verlenging en verhoogd hartritme. Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder gevolgen, is in zeldzame gevallen bij patiënten die grote overdoses hadden ingenomen, het overlijden in verband gebracht met een aanzienlijke overdosering van het geneesmiddel.

Behandeling: In geval van overdosering, wordt ziekenhuisopname geadviseerd. ECG en vitale symptomen moeten worden gecontroleerd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Andere antidepressiva ATC Code: N06 AX12

Bupropion is een selectieve remmer van de neuronale heropname van catecholaminen (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 als antidepressivum is onbekend. Het wordt echter aangenomen dat de werking wordt veroorzaakt door noradrenerge en/of dopaminerge mechanismen.

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

Het antidepressieve effect van bupropion is bestudeerd in een klinisch programma met een totaal van 1.155 ELONTRIL patiënten en 1.868 WELLBUTRIN SR patiënten met een depressieve stoornis. Zeven van deze studies onderzochten de werkzaamheid van ELONTRIL; hiervan werden drie studies in Europa uitgevoerd met doseringen van maximaal 300 mg/dag en vier studies werden in de Verenigde Staten uitgevoerd met een flexibel doseringsregime van maximaal 450 mg/dag. Hiernaast worden negen studies naar depressieve stoornis met WELLBUTRIN SR beschouwd als ondersteunend gebaseerd op bio-equivalentie van ELONTRIL (eenmaal daagse) en SR (tweemaal daagse) tablet.

ELONTRIL vertoonde een statistisch significante superioriteit boven placebo gemeten als verbetering van de totale score volgens de Montgomery-Asberg Depressie Gradatieschaal (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 ELONTRIL vergeleken met placebo. In een derde studie bij oudere patiënten werd de statistische superioriteit boven placebo niet bereikt op de primaire parameter, de gemiddelde afwijking vanaf 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 ELONTRIL (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 (relapse prevention) werden patiënten, die reageerden op acht weken acute behandeling met open-label Wellbutrin SR (300 mg/dag), gerandomiseerd op ofwel WELLBUTRIN SR dan wel placebo gedurende een aanvullende periode van 44 weken. De groep die WELLBUTRIN SR kreeg, vertoonde een statistisch significante superioriteit op het primaire eindpunt vergeleken met placebo ($P < 0,05$). De incidentie van aanhoudend effect tijdens de 44 weken durende dubbelblinde follow-up periode was respectievelijk 64% voor WELLBUTRIN SR en 48% voor placebo.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Na orale toediening van 300 mg bupropion hydrochloride eenmaal daags als een tablet met gereguleerde afgifte aan gezonde vrijwilligers, worden maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van ongeveer 160 ng/ml waargenomen na ongeveer 5 uur. Bij "steady state" zijn de C_{max} en AUC-waarden van hydroxybupropion ongeveer 3 respectievelijk 14 maal hoger dan die van bupropion. De C_{max} van threohydrobupropion bij "steady state" is gelijk aan die van bupropion en de AUC is ongeveer vijf keer hoger, terwijl de plasmaconcentraties van erythrohydrobupropion vergelijkbaar zijn met die van bupropion. Piekplasma'spiegels 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 verhogen dosisafhankelijk over een doseringsgebied van 50-200 mg na een eenmalige dosering en over een doseringsgebied van 300-450 mg/dag bij langdurige dosering.

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

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

Distributie

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

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

Bupropion en zijn actieve metabolieten worden in de menselijke moedermelk uitgescheiden. Uit dierstudies blijkt dat bupropion en zijn actieve metabolieten de bloed-hersen barrière 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).

Metabolisme

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

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

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 bij gezonde vrijwilligers of patiënten die gedurende 10 tot 45 dagen de aanbevolen dosering bupropionhydrochloride ontvingen.

Eliminatie

Na orale toediening van 200mg 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 bupropion hydrochloride is ongeveer 200 l/uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van bupropion is ongeveer 20 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van hydroxybupropion is ongeveer 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijden van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion zijn langer (respectievelijk 37 en 33 uur) en de “steady-state” AUC-waarden zijn respectievelijk 8 en 1,6 keer hoger dan die van bupropion. “Steady-state” van bupropion en zijn metabolieten wordt bereikt binnen acht dagen.

Speciale Patiëntengroepen:

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De eliminatie van bupropion en zijn belangrijkste actieve metabolieten kunnen gereduceerd zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie. Beperkte gegevens bij patiënten met een verminderde nierfunctie in het eindstadium of met milde tot ernstig verminderde nierfunctie geven aan dat blootstelling aan bupropion en/of zijn metabolieten was toegenomen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten is niet statistisch significant verschillend bij patiënten met een milde tot matige cirrose wanneer deze vergeleken wordt met 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 70% respectievelijk drievoud) 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 vier maal) dan bij gezonde vrijwilligers. Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion vertoonde de gemiddelde C_{\max} een afnemende trend (van ongeveer 30%), de gemiddelde AUC vertoonde een toenemende trend (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).

Oudere patiënten

Farmacokinetiekstudies bij ouderen hebben verschillende resultaten laten zien. Een studie met enkelvoudige dosering heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van bupropion en zijn metabolieten bij ouderen niet verschillend is van die van jongere volwassenen. Een andere farmacokinetiekstudie met enkelvoudige en meervoudige doseringen heeft gesuggereerd dat accumulatie van bupropion en zijn metabolieten mogelijk meer zou kunnen optreden bij ouderen. Klinische ervaring heeft geen verschillen in verdraagzaamheid tussen ouderen en jongere patiënten laten zien, maar een mogelijk hogere gevoeligheid bij ouderen kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

In-vitro afgifte van bupropion met alcohol

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

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 dosisafhankelijke symptomen: ataxie en convulsies bij ratten, algemene verzwakking, trillen en braken 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 blootstellingen, waargenomen bij mensen bij de maximale aanbevolen dosering.

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

Genotoxiciteitsgegevens geven aan dat bupropion een zwak bacterieel mutageen is, maar niet een zoogdier-mutageen, en daarom geen risico vormt als een humane genotoxische stof. Muizen- en rattenstudies bevestigen de afwezigheid van carcinogeniteit in deze species.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet Kern:

Polyvinylalcohol
Glyceryldibehenaat

Tablet Coating:

Eerste coating:	Tweede coating:
Ethylcellulose	Macrogol 1450
Povidon K-90	Methacrylzuur ethylecrylaat copolymeer Dispersie (Eudragit L30 D-55)
Macrogol 1450	Siliciumdioxide
	Triethylcitraat

Drukinkt:

Zwarte drukinkt (Opacode S-1-17823).
Opacode S-1-17823 bevat Schellak glazuur ~45% (20% veresterd); ijzeroxide zwart (E172) en ammoniumhydroxide 28%.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, ondoorzichtige hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen met een combinatie kool/silicagel desiccant canister en afgesloten met een kindvriendelijke sluiting met ondermeer een hitte-sealing.

150 mg: 7, 30 en 90 (3x30) tabletten.

300 mg: 7, 30 en 90 (3x30) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten hoeven in de handel te zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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
nlinfo@gsk.com

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

Elontril 150 mg tabletten met gereguleerde afgifte is in het register ingeschreven onder RVG 33670
Elontril 300 mg tabletten met gereguleerde afgifte is in het register ingeschreven onder RVG 33671.

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van verlening eerste vergunning: 10 januari 2007
Datum van verlening hernieuwing vergunning: 22 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek: 9: 25 september 2011