**Samenvatting van de productkenmerken**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

WELLBUTRIN XR 150 mg tabletten met gereguleerde afgifte.
WELLBUTRIN XR 300 mg tabletten met gereguleerde afgifte.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg of 300 mg bupropionhydrochloride.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

150 mg tablet: Crèmekleurige tot lichtgele, ronde tablet, met op de ene zijde “GS 5FV 150” gedrukt in zwarte inkt en de andere zijde onbedrukt.

300 mg tablet: Crèmekleurige tot lichtgele, ronde tablet, met op de ene zijde “GS 5YZ 300” gedrukt in zwarte inkt en de andere zijde onbedrukt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

WELLBUTRIN XR is geïndiceerd voor de behandeling van majeure depressieve episoden.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

*Volwassenen*

De aanbevolen startdosis bedraagt 150 mg, éénmaal daags. Er werd in klinische studies geen optimale dosis vastgesteld. Indien na 4 weken behandeling met 150 mg geen verbetering wordt waargenomen, mag de dosis worden verhoogd tot 300 mg, éénmaal daags. Er moet een tussentijd van minstens 24 uur zijn tussen twee opeenvolgende dosissen.

Bupropion begint te werken 14 dagen na het starten van de behandeling. Zoals voor alle antidepressiva is het mogelijk dat het volledige antidepressieve effect van WELLBUTRIN XR pas duidelijk wordt na enkele weken behandeling.
Patiënten met een depressie moeten gedurende een voldoende lange periode van minstens 6 maanden behandeld worden om te verzekeren dat ze symptoomvrij zijn.

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking en is vaak van voorbijgaande aard. De slapeloosheid kan verminderd worden door de tabletten niet in te nemen bij het slapengaan (op voorwaarde dat er minstens 24 uur tussentijd is tussen de opeenvolgende dosissen).
– **Overschakelen van patiënten van WELLBUTRIN SR tabletten:**

Bij overschakeling van patiënten van de tweemaal daagse bupropion tablet met verlengde afgifte naar WELLBUTRIN XR tabletten, moet zo mogelijk dezelfde totale dagdosis gegeven worden.

*Pediatrische patiënten*

WELLBUTRIN XR is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4). De veiligheid en doeltreffendheid van WELLBUTRIN XR werd niet aangetoond bij patiënten jonger dan 18 jaar.

*Ouderen*

De werkzaamheid bij ouderen is niet eenduidig aangetoond. In een klinische studie volgden ouderen hetzelfde doseerschema als volwassenen (zie Volwassenen). Grotere gevoeligheid bij bepaalde ouderen kan niet uitgesloten worden.

*Leverinsufficiëntie*

WELLBUTRIN XR moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Door de toegenomen variabiliteit van de farmacokinetiek bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie, bedraagt de aanbevolen dosis voor deze patiënten 150 mg éénmaal daags.

*Nierinsufficiëntie*

De aanbevolen dosis bij deze patiënten is 150 mg éénmaal daags, aangezien bupropion en zijn actieve metabolieten zich bij dergelijke patiënten meer dan gebruikelijk kunnen opstapelen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

WELLBUTRIN XR tabletten moeten geheel ingeslikt worden. De tabletten mogen niet gebroken of geplet worden of er mag niet op gekauwd worden omdat dit aanleiding geeft tot een hoger risico op bijwerkingen, waaronder convulsies.

WELLBUTRIN XR tabletten mogen met of zonder voedsel ingenomen worden.

Het beeindigen van de behandeling
Hoewel er geen reacties bij stopzetting (bepaald aan de hand van spontaan gemelde voorvallen en niet gemeten met scoreschalen) werden waargenomen in klinische studies met WELLBUTRIN XR, kan een geleidelijke afbouw van de behandeling overwogen worden. Bupropion is een selectieve remmer van de neuronale heropname van catecholamines. Een rebound-effect of reacties door stopzetting kunnen dus niet uitgesloten worden.

## 4.3 Contra-indicaties

WELLBUTRIN XR is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor bupropion of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

WELLBUTRIN XR is gecontra-indiceerd bij patiënten die een ander geneesmiddel innemen dat bupropion bevat omdat de incidentie van convulsies dosisafhankelijk is en om overdosering te voorkomen.

WELLBUTRIN XR is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende convulsieve stoornis of met een voorgeschiedenis van convulsies.

WELLBUTRIN XR is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende tumor van het centrale zenuwstelsel.

WELLBUTRIN XR is gecontra-indiceerd bij patiënten die, op om het even welk moment tijdens de behandeling, plots ontwennen van alcohol of om het even welk geneesmiddel met een bekend convulsierisico bij stopzetting (in het bijzonder benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen).

WELLBUTRIN XR is gecontra-indiceerd bij gebruik bij patiënten met ernstige levercirrose.

WELLBUTRIN XR is gecontra-indiceerd bij patiënten met een huidige of vroegere diagnose van boulimie of anorexia nervosa.

Gelijktijdig gebruik van WELLBUTRIN XR en monoamine-oxidaseremmers (MAO-remmers) is gecontra-indiceerd. Na stopzetting van onomkeerbare MAO-remmers moet minstens 14 dagen worden gewacht voor er met de behandeling met WELLBUTRIN XR wordt gestart. Voor omkeerbare MAO-remmers volstaat een tussentijd van 24 uur.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

De aanbevolen dosis bupropion tabletten met gereguleerde afgifte mag niet overschreden worden omdat bupropion gepaard gaat met een dosisgebonden convulsierisico. In klinische studies bedroeg de algemene incidentie van convulsies met bupropion tabletten met gereguleerde afgifte in dosissen gaande tot 450 mg/dag ongeveer 0,1%.

Er is een hoger convulsierisico bij gebruik van WELLBUTRIN XR in aanwezigheid van voorbeschikkende risicofactoren die de convulsiedrempel verlagen. Daarom moet WELLBUTRIN XR met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met één of meerdere stoornissen die voorbeschikkend zijn voor een lagere convulsiedrempel.

Alle patiënten moeten gecontroleerd worden op voorbeschikkende risicofactoren, waaronder:

- Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de convulsiedrempel verlagen (bijv. antipsychotica, antidepressiva, antimalariamiddelen, tramadol, theofylline, systemische steroïden, chinolonen en sederende antihistaminica)
- Alcoholmisbruik (zie ook rubriek 4.3)
- Voorgeschiedenis van hoofdletsel
- Diabetes behandeld met hypoglykemiërende middelen of insuline
- Gebruik van stimulantia of eetlustremmers

WELLBUTRIN XR moet stopgezet worden en mag niet aanbevolen worden bij patiënten die tijdens de behandeling een convulsie krijgen.

Interacties (zie rubriek 4.5)

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

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

In de literatuur werd aangetoond dat geneesmiddelen die CYP2D6 remmen lagere concentraties endoxifen, de actieve metaboliet van tamoxifen, kunnen veroorzaken. Daarom moet gebruik van bupropion, een CYP2D6-remmer, indien mogelijk vermeden worden tijdens behandeling met tamoxifen (zie rubriek 4.5).

Neuropsychiatrie

***Zelfdoding/gedachten aan zelfdoding of klinische verergering***

Depressie gaat gepaard met een toegenomen risico van gedachten aan zelfdoding, zelfverwonding en zelfdoding (met zelfdoding samenhangende gebeurtenissen). Dit risico houdt aan tot het optreden van een aanzienlijke remissie. Aangezien het mogelijk is dat verbetering slechts optreedt na de eerste weken behandeling of later, moeten de patiënten tot deze verbetering van nabij gevolgd worden. Klinische ervaring toont dat het risico op zelfdoding kan toenemen in het vroege genezingsstadium.

Het is bekend dat het risico op een poging tot zelfdoding of op gedachten aan zelfdoding toegenomen is bij patiënten met een voorgeschiedenis van met zelfdoding samenhangende gebeurtenissen of bij patiënten met significante gedachten aan zelfdoding vóór het aanvatten van de behandeling.

Deze patiënten moeten gedurende de behandeling van nabij gevolgd worden.

Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische aandoeningen toonde een hoger risico op met zelfdoding samenhangend gedrag met antidepressiva dan met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

Farmacotherapie moet gepaard gaan met een strikte controle van de patiënten en in het bijzonder van hoogrisicopatiënten, vooral bij het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. De patiënten (en de personen die hen verzorgen) moeten worden ingelicht over de noodzaak van controle op welke klinische verergering dan ook, met zelfdoding samenhangend gedrag/gedachten aan zelfdoding en ongewone gedragswijzigingen. In het geval deze optreden, moet zonder verwijl medisch advies ingewonnen worden.

Men moet weten dat het optreden van bepaalde neuropsychiatrische symptomen verband kan houden met de onderliggende ziektetoestand of met de farmacotherapie (zie hieronder Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis; zie rubriek 4.8).

Wijziging van het behandelingsschema moet overwogen worden, alsook de mogelijkheid het geneesmiddel stop te zetten, bij patiënten die gedachten aan zelfdoding krijgen/met zelfdoding samenhangend gedrag vertonen, vooral indien deze symptomen ernstig zijn, plots optreden of geen deel uitmaakten van de symptomen van de patiënt bij aanmelding.

***Neuropsychiatrische symptomen, waaronder manie en bipolaire stoornis***

Er is melding gemaakt van neuropsychiatrische symptomen (zie rubriek 4.8). In het bijzonder psychotische en manische symptomen zijn waargenomen, vooral bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte. Bovendien kan een majeure depressieve episode het eerste teken zijn van een bipolaire stoornis. Het wordt algemeen aangenomen (dit werd echter niet aangetoond in gecontroleerde studies) dat behandeling van dergelijke episode met een antidepressivum alleen, het risico op overgang naar een gemengde/manische episode kan verhogen bij patiënten met een risico op bipolaire stoornis. Beperkte klinische gegevens over het gebruik van bupropion in combinatie met stemmingsstabilisatoren bij patiënten met een voorgeschiedenis van bipolaire stoornis lijken te wijzen op een laag percentage overgang tot manie. Alvorens een behandeling met een antidepressivum aan te vatten, moeten de patiënten zorgvuldig gescreend worden om te bepalen of ze een risico op bipolaire stoornis vertonen; dergelijke screening moet bestaan uit een nauwkeurige psychiatrische anamnese, met inbegrip van de familiale voorgeschiedenis van zelfdoding, bipolaire stoornis en depressie.

Gegevens bij dieren lijken te wijzen op een risico op misbruik. Studies over vatbaarheid voor misbruik bij mensen en uitgebreid klinisch onderzoek tonen echter aan dat het risico op misbruik met bupropion laag is.
Klinische ervaring met bupropion bij patiënten die elektroconvulsietherapie (ECT) krijgen, is beperkt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die ECT krijgen samen met een behandeling met bupropion.

Overgevoeligheid

WELLBUTRIN XR moet onmiddellijk gestaakt worden indien patiënten tijdens de behandeling overgevoeligheidsreacties ervaren. Clinici moeten erop bedacht zijn dat de symptomen kunnen verergeren of terugkeren na stopzetting van WELLBUTRIN XR en moeten erop toezien dat de symptomatische behandeling voldoende lang wordt toegediend (ten minste één week). De symptomen bestaan typisch uit huiduitslag, pruritus, urticaria of pijn op de borst, maar meer ernstige reacties kunnen bestaan uit angio-oedeem, dyspneu/bronchospasmen, anafylactische shock en multiform erytheem. Er werden ook artralgie, myalgie en koorts gemeld in combinatie met huiduitslag en andere symptomen, die doen denken aan uitgestelde overgevoeligheid (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, en verdwenen ze met de tijd.

Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions,* SCAR's)

Bij behandeling met bupropion zijn ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) gemeld, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen, en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties kunnen duiden, dient bupropion onmiddellijk te worden gestaakt en dient (waar van toepassing) een alternatieve behandeling overwogen te worden. Als de patiënt een ernstige reactie, zoals SJS, TEN, AGEP of DRESS heeft gekregen bij het gebruik van bupropion, mag de behandeling bij deze patiënt nooit meer opnieuw gestart worden.

Cardiovasculaire ziekte

Er is beperkte klinische ervaring met het gebruik van bupropion als behandeling van depressie bij patiënten met cardiovasculaire ziekte. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij deze patiënten. Bupropion werd echter doorgaans goed verdragen in studies over rookstop bij patiënten met ischemisch cardiovasculair lijden (zie rubriek 5.1).

Bloeddruk

Bupropion bleek de bloeddruk niet significant te doen stijgen bij niet-depressieve patiënten met stadium I hypertensie. Toch werd in de klinische praktijk bij patiënten die bupropion kregen hypertensie gemeld, die in sommige gevallen ernstig kan zijn (zie rubriek 4.8) en dringende behandeling kan vereisen. Dit werd waargenomen bij patiënten met en zonder vooraf bestaande hypertensie.
Vóór het starten van de behandeling moet de bloeddruk gemeten worden. Vervolgens moet de bloeddruk gecontroleerd worden, vooral bij patiënten met vooraf bestaande hypertensie. Stopzetting van WELLBUTRIN XR moet overwogen worden indien een klinisch significante bloeddrukstijging wordt waargenomen.

Gelijktijdig gebruik van bupropion en een nicotine transdermaal systeem kan aanleiding geven tot bloeddrukstijging.

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

Pediatrische patiënten – Behandeling met antidepressiva gaat gepaard met een toegenomen risico op gedachten aan zelfdoding en met zelfdoding samenhangend gedrag bij kinderen en adolescenten met majeure depressie en andere psychiatrische stoornissen.

Leverinsufficiëntie – Bupropion wordt in de lever in grote mate omgezet in actieve metabolieten, die verder gemetaboliseerd worden. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van bupropion bij patiënten met lichte tot matige levercirrose in vergelijking tot gezonde vrijwilligers, maar de plasmaspiegels van bupropion lieten een grotere variabiliteit zien tussen individuele patiënten. Daarom moet WELLBUTRIN XR met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Alle patiënten met leverinsufficiëntie moeten van nabij gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen (bijv. slapeloosheid, droge mond, convulsies) die kunnen wijzen op hoge plasmaspiegels van het geneesmiddel of van zijn metabolieten.

Nierinsufficiëntie – Bupropion en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk met de urine uitgescheiden.

Daarom kunnen bupropion en zijn actieve metabolieten zich bij patiënten met nierinsufficiëntie meer dan gebruikelijk opstapelen. De patiënt moet van nabij gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen (bijv. slapeloosheid, droge mond, convulsies) die zouden kunnen wijzen op hoge plasmaspiegels van het geneesmiddel of van zijn metabolieten. (zie rubriek 4.2)

Ouderen - De werkzaamheid bij ouderen is niet eenduidig aangetoond. In een klinische studie volgden ouderen hetzelfde doseerschema als volwassenen (zie rubriek 4.2 Volwassenen en 5.2). Grotere gevoeligheid bij bepaalde ouderen kan niet uitgesloten worden.

Beïnvloeding van urinetests

Aangezien zijn chemische structuur op die van amfetamines lijkt, beïnvloedt bupropion de test die gebruikt wordt in bepaalde urinesneltests voor geneesmiddelscreening, wat kan leiden tot fout-positieve resultaten, vooral met amfetamines. Doorgaans moet een positief resultaat bevestigd worden door een meer specifieke methode.

Ongepaste wijzen van toediening

WELLBUTRIN XR is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik. Inhalatie van geplette tabletten of injectie van opgelost bupropion werden gerapporteerd en kunnen leiden tot een snelle afgifte, een snellere absorptie en een potentiële overdosering. Convulsies en/of gevallen van overlijden werden gerapporteerd wanneer bupropion intra-nasaal of door middel van een parenterale injectie werd toegediend.

Serotoninesyndroom

Er zijn postmarketingmeldingen van het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer WELLBUTRIN XR tegelijk wordt toegediend met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, is zorgvuldige observatie van de patiënt aangeraden, vooral bij de start van de behandeling en bij dosisverhogingen.
Bij het serotoninesyndroom kunnen onder andere veranderingen in de geestelijke toestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), instabiliteit van het autonome zenuwstelsel (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, coördinatieproblemen, stijfheid) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree) optreden. Bij een vermoeden van het serotoninesyndroom moet, afhankelijk van de ernst van de symptomen, een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

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

Aangezien mono-amine-oxidase A- en B-remmers eveneens inwerken op de catecholaminebanen, zij het via een ander mechanisme dan bupropion, is gelijktijdig gebruik van WELLBUTRIN XR en mono-amine-oxidase-remmers (MAO-remmers) gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) wegens het toegenomen risico op bijwerkingen ten gevolge van hun gelijktijdige toediening. Na stopzetting van onomkeerbare MAO-remmers moet minstens 14 dagen worden gewacht voor er met de behandeling met WELLBUTRIN XR wordt gestart. Voor omkeerbare MAO-remmers volstaat een tussentijd van 24 uur.

Het effect van bupropion op andere geneesmiddelen

Hoewel het niet gemetaboliseerd wordt door het CYP2D6 iso-enzym, remmen bupropion en zijn voornaamste metaboliet, hydroxybupropion, toch de CYP2D6-route. Gelijktijdige toediening van bupropion en desipramine aan gezonde vrijwilligers, van wie bekend is dat ze het CYP2D6 iso-enzym sterk metaboliseren, resulteerde tot grote (2- tot 5-maal) toenames van de $C_{max}$ en de AUC van desipramine. Remming van CYP2D6 bleef aanwezig gedurende minstens 7 dagen na de laatste dosis bupropion.

Bij gelijktijdige therapie met geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index en die hoofdzakelijk via het CYP2D6 iso-enzym gemetaboliseerd worden, moet het concomitante geneesmiddel opgestart worden in een van de lagere dosissen. Zulke geneesmiddelen omvatten bepaalde antidepressiva (bijv. desipramine, imipramine), antipsychotica (bijv. risperidon, thioridazine), bètablokkers (bijv. metoprolol), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en Type 1C-anti-aritmica (bijv. propafenon, flecaïnide). Wanneer WELLBUTRIN XR wordt toegevoegd aan het behandelingsschema van een patiënt die al dergelijk geneesmiddel krijgt, moet de noodzaak van dosisvermindering van het oorspronkelijke product overwogen worden. In deze gevallen moet het verwachte voordeel van de behandeling met WELLBUTRIN XR zorgvuldig afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's.

Er zijn postmarketingmeldingen van het serotoninesyndroom, een mogelijk levensbedreigende aandoening, wanneer WELLBUTRIN XR tegelijk wordt toegediend met een serotonerg middel, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die metabolisch geactiveerd moeten worden door CYP2D6 om werkzaam te zijn (bijv. tamoxifen) kunnen een verminderd effect hebben bij gelijktijdige toediening met CYP2D6-remmers zoals bupropion (zie rubriek 4.4).

Hoewel citalopram (een SSRI) niet hoofdzakelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd wordt, deed bupropion in één studie de $C_{max}$ en AUC van citalopram stijgen met respectievelijk 30% en 40%.

Gelijktijdige toediening van digoxine en bupropion kan het digoxinegehalte verlagen. In een cross-study-vergelijking bij gezonde vrijwilligers, werd digoxine $AUC_{0\text{-}24\ uur}$ verlaagd en de renale klaring verhoogd. Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat het digoxinegehalte kan stijgen bij het stopzetten van bupropion en dat de patiënt moet worden gecontroleerd op eventuele digoxinetoxiciteit.

Het effect van andere geneesmiddelen op bupropion

Bupropion wordt hoofdzakelijk door cytochroom P450 CYP2B6 omgezet tot zijn belangrijkste actieve metaboliet, hydroxybupropion (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op het metabolisme van bupropion via het iso-enzym CYP2B6 (bijv. CYP2B6-substraten: cyclofosfamide, ifosfamide, en CYP2B6-remmers: orfenadrine, ticlopidine, clopidogrel) kan leiden tot hogere plasmaspiegels van bupropion en lagere spiegels van de actieve metaboliet, hydroxybupropion. De klinische gevolgen van de remming van het metabolisme van bupropion via het enzym CYP2B6 en de daaruit voortvloeiende wijzigingen in de verhouding bupropion-hydroxybupropion zijn nog niet bekend.

Aangezien bupropion uitgebreid wordt gemetaboliseerd, is 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 deze de klinische doeltreffendheid en veiligheid kunnen beïnvloeden.
In een reeks studies bij gezonde vrijwilligers verminderde ritonavir (100 mg tweemaal per dag of 600 mg tweemaal per dag) of ritonavir 100 mg samen met lopinavir 400 mg tweemaal per dag de blootstelling aan bupropion en zijn belangrijkste metabolieten op een dosisafhankelijke wijze met ongeveer 20 tot 80% (zie rubriek 5.2). Evenzo verminderde 600 mg efavirenz eenmaal daags gedurende twee weken de blootstelling aan bupropion met ongeveer 55% bij gezonde vrijwilligers. De klinische gevolgen van de verminderde blootstelling is onduidelijk, maar kan onder meer leiden tot een verminderde werkzaamheid bij de behandeling van majeure depressie. Het is mogelijk dat patiënten die een van deze geneesmiddelen samen met bupropion krijgen een hogere dosis bupropion nodig hebben, maar de maximale aanbevolen dosis bupropion mag niet overschreden worden.

Andere informatie over interacties

Het toedienen van WELLBUTRIN XR aan patiënten die gelijktijdig levodopa of amantadine krijgen moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren. Beperkte klinische gegevens suggereren een hogere incidentie van bijwerkingen (bijv. nausea, braken en neuropsychiatrische voorvallen – zie rubriek 4.8) bij patiënten die bupropion krijgen samen met levodopa of amantadine.

Hoewel klinische gegevens niet wijzen op een farmacokinetische interactie tussen bupropion en alcohol, waren er zeldzame meldingen van neuropsychiatrische bijwerkingen of van verminderde alcoholtolerantie bij patiënten die alcohol dronken tijdens behandeling met bupropion. Tijdens behandeling met WELLBUTRIN XR moet het alcoholgebruik zoveel mogelijk beperkt of vermeden worden.

Er zijn geen farmacokinetische studies over gelijktijdige toediening van bupropion en benzodiazepines. Op basis van *in-vitro*gegevens over de metabolische wegen wordt dergelijke interactie niet verwacht. Na gelijktijdige toediening van bupropion en diazepam aan gezonde vrijwilligers, was er minder sedatie dan wanneer diazepam alleen werd toegediend.

Er is geen systematische evaluatie gebeurd van de combinatie van bupropion met antidepressiva (andere dan desipramine en citalopram), benzodiazepines (andere dan diazepam) of neuroleptica. Er is ook een beperkte klinische ervaring met sint-janskruid.

Gelijktijdig gebruik van WELLBUTRIN XR en een nicotine transdermaal systeem (NTS) kan leiden tot bloeddrukstijging.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
In sommige epidemiologische studies werd vastgesteld dat blootstelling van de moeder aan bupropion tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gepaard gaat met een verhoogd risico op bepaalde aangeboren cardiovasculaire misvormingen, vooral ventrikelseptumdefect en defecten van het uitstroomkanaal van het linkerhart. Die bevindingen werden niet in alle studies gedaan. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). WELLBUTRIN XR mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij de klinische conditie van de vrouw een behandeling met bupropion vereist en als alternatieve behandelingen geen optie zijn.

Borstvoeding
Bupropion en zijn metabolieten worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Bij de beslissing om geen borstvoeding te geven of geen WELLBUTRIN XR in te nemen, moet men rekening houden met het voordeel van de borstvoeding voor de pasgeborene/het kind en het voordeel van de behandeling met WELLBUTRIN XR voor de moeder.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van bupropion op de vruchtbaarheid bij de mens. In een reproductiestudie bij ratten waren er geen aanwijzingen van verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Zoals andere geneesmiddelen die inwerken op het centrale zenuwstelsel, kan bupropion het vermogen beïnvloeden om taken uit te voeren die een inschattingsvermogen of cognitieve en motorische vaardigheden vereisen. Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen, tot ze redelijk zeker zijn dat WELLBUTRIN XR geen nadelige invloed heeft op hun rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Onderstaande lijst geeft informatie over de bijwerkingen zoals die zijn vastgesteld tijdens het klinisch onderzoek, ingedeeld per incidentie en systeem/orgaanklassen.
Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens 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); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | | |
|---|---|---|
| **Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen** | Frequentie niet bekend | Anemie, leukopenie en trombocytopenie |
| **Immuunsysteem-aandoeningen *** | Vaak | Overgevoeligheidsreacties, zoals urticaria. |
| | Zeer zelden | Ernstigere overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasme en anafylactische shock.<br><br>Artralgie, myalgie en koorts werden ook gemeld in combinatie met huiduitslag en andere symptomen die wijzen op vertraagde overgevoeligheid. Deze symptomen kunnen op serumziekte lijken. |
| **Voedings- en stofwisselings-stoornissen** | Vaak | Anorexia |
| | Soms | Gewichtsverlies |
| | Zeer zelden | Stoornissen van de glykemie |
| | Frequentie niet bekend | Hyponatriëmie |
| **Psychische stoornissen** | Zeer vaak | Slapeloosheid (zie rubriek 4.2) |

| | | |
|---|---|---|
| | Vaak | Agitatie, angst |
| | Soms | Depressie (zie rubriek 4.4), verwardheid |
| | Zeer zelden | Agressie, vijandigheid, prikkelbaarheid, rusteloosheid, hallucinaties, abnormale dromen, waaronder nachtmerries, depersonalisatie, delusies, paranoïde gedachten |
| | Frequentie niet bekend | gedachten aan zelfdoding en met zelfdoding samenhangend gedrag***, psychose, dysphemia, paniekaanval |
| **Zenuwstelsel-aandoeningen** | Zeer vaak | Hoofdpijn |
| | Vaak | Tremor, duizeligheid, smaakstoornissen |
| | Soms | Concentratiestoornissen |
| | Zelden | Convulsies (zie hieronder)** |
| | Zeer zelden | Dystonie, ataxie, parkinsonisme, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, paresthesie, syncope |
| | Frequentie niet bekend | Serotoninesyndroom**** |
| **Oogaandoeningen** | Vaak | Gezichtsstoornissen |
| **Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen** | Vaak | Tinnitus |
| **Hart-aandoeningen** | Soms | Tachycardie |
| | Zeer zelden | Palpitaties |
| **Bloedvat-aandoeningen** | Vaak | Bloeddrukstijging (soms ernstig), vasomotorische opwellingen |
| | Zeer zelden | Vasodilatatie, posturale hypotensie |
| **Maagdarmstelsel-aandoeningen** | Zeer vaak | Droge mond, gastro-intestinale stoornissen, waaronder nausea en braken |
| | Vaak | Buikpijn, constipatie |
| **Lever- en galaandoeningen** | Zeer zelden | Stijging van de leverenzymen, geelzucht, hepatitis |
| **Huid- en onderhuid-aandoeningen *** | Vaak | Rash, pruritus, transpiratie |
| | Zeer zelden | Multiform erytheem, Stevens-Johnson syndroom, exacerbatie van psoriasis, alopecia |
| | Frequentie niet bekend | Systemisch lupus erythematosus syndroom verergerd, cutane lupus erythematosus, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen** | Zeer zelden | Tics |
| **Nier- en urineweg-aandoeningen** | Zeer zelden | Urinaire frequentie en/of urineretentie, urine-incontinentie |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen** | Vaak | Koorts, pijn op de borst, asthenie |

* Overgevoeligheid kan zich uiten onder vorm van huidreacties. Zie “Immuunsysteemaandoeningen” en “Huid- en onderhuidaandoeningen”.
** De incidentie van convulsies is ongeveer 0,1% (1/1.000). Het vaakst voorkomende type convulsies is veralgemeende tonisch-clonische convulsies, een type convulsie dat in bepaalde gevallen kan resulteren in post-ictale verwardheid of geheugenaantasting (zie rubriek 4.4).

*** Er werden gevallen van gedachten aan zelfdoding en met zelfdoding samenhangend gedrag gemeld tijdens behandeling met bupropion of kort na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).
**** Het serotoninesyndroom kan optreden als gevolg van interactie tussen bupropion en een serotonerg geneesmiddel zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) (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 nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

### 4.9 Overdosering

Acute inname van dosissen hoger dan 10-maal de maximale therapeutische dosis werd gemeld. Naast de voorvallen die als bijwerkingen gemeld werden, veroorzaakte overdosering symptomen waaronder sufheid, bewustzijnsverlies en/of wijzigingen van het elektrocardiogram (ecg), zoals geleidingsstoornissen (waaronder QRS-verlenging), aritmie en tachycardie. QTc-verlenging werd eveneens gemeld maar werd meestal waargenomen samen met QRS-verlenging en versnelde hartslag.

Hoewel de meeste patiënten herstelden zonder sequelen, werden zelden overlijdens in verband met bupropion gemeld bij patiënten met hoge overdosering met het geneesmiddel. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling:

In geval van overdosering is ziekenhuisopname aanbevolen. Het ecg en de vitale tekenen moeten gecontroleerd worden.

Zorg voor een adequate luchtvoorziening, zuurstoftoediening en ventilatie. Het gebruik van actieve kool is aanbevolen. Er is geen specifiek antidotum voor bupropion bekend. Verdere behandeling gebeurt volgens klinische aanwijzingen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antidepressiva, ATC code: N06 AX12.
Werkingsmechanisme

Bupropion is een selectieve remmer van de neuronale heropname van catecholamines (noradrenaline en dopamine) met minimaal effect op de heropname van indolamines (serotonine) en remt geen van de monoamine-oxidasen.
Het werkingsmechanisme van bupropion als antidepressivum is niet bekend. Men veronderstelt echter dat zijn werking steunt op noradrenerge en/of dopaminerge mechanismen.

Klinische werkzaamheid

De antidepressieve werking van bupropion werd onderzocht in een programma van klinische studies waarbij in totaal 1155 patiënten WELLBUTRIN XR kregen en 1.868 patiënten WELLBUTRIN SR kregen voor een majeure depressie (MDD). Zeven studies onderzochten de doeltreffendheid van WELLBUTRIN XR: 3 werden uitgevoerd in de EU met dosissen tot 300 mg/dag en 4 in de VS met een flexibel dosisbereik tot 450 mg/dag. Bovendien worden 9 studies bij MDD met WELLBUTRIN SR op basis van de bio-equivalentie van de tabletten WELLBUTRIN XR (eenmaal daags) en SR (tweemaal daags) beschouwd als een bevestiging.

WELLBUTRIN XR bleek statistisch beter dan placebo, zoals vastgesteld door verbetering van de totale score op de *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) in 1 van 2 identieke studies die dosissen gebruikten tussen 150-300 mg. Ook de respons- en remissiecijfers waren statistisch significant beter met WELLBUTRIN XR dan met placebo. In een derde studie bij ouderen werd geen statistische superioriteit ten opzichte van placebo bereikt voor het primaire eindpunt, gemiddelde wijziging ten opzichte van de aanvangswaarde op de MADRS (*Last Observation Carried Forward* eindpunt) hoewel statistisch significante effecten waargenomen werden in een secundaire (*Observed Case*) analyse.

Er werd een significant voordeel aangetoond op het primair eindpunt in 2 van 4 studies in de VS met WELLBUTRIN XR (300-450 mg). Van de 2 positieve studies was er één placebogecontroleerde studie bij patiënten met MDD en was één een actief gecontroleerde studie bij patiënten met MDD.

In een terugvalpreventiestudie werden patiënten die reageerden op 8 weken acute behandeling met *open-label* WELLBUTRIN SR (300 mg/dag) voor een extra periode van 44 weken gerandomiseerd op hetzij WELLBUTRIN SR of placebo. WELLBUTRIN SR bleek statistisch significant beter dan placebo ($P < 0,05$) voor de primaire uitkomstmaat. De incidentie van behoud van effect tijdens de 44 weken durende, dubbelblinde follow-up periode was respectievelijk 64% en 48% voor WELLBUTRIN SR en placebo.

Klinische veiligheid
In het internationale zwangerschapsregister bedroeg het prospectief waargenomen percentage aangeboren hartafwijkingen bij zwangerschappen met een prenatale blootstelling aan bupropion tijdens het eerste trimester 9/675 (1,3%).
In een retrospectieve studie was er geen hoger percentage aangeboren misvormingen of cardiovasculaire misvormingen in een reeks van meer dan duizend gevallen van blootstelling aan bupropion tijdens het eerste trimester dan bij zwangere vrouwen die andere antidepressiva hadden gebruikt.

Bij een retrospectieve analyse van gegevens van de National Birth Defects Prevention Study werd een statistisch significant verband waargenomen tussen het optreden van afwijkingen van het uitstroomkanaal van het linkerhart bij de zuigeling en het gebruik van bupropion in het begin van de zwangerschap zoals gemeld door de moeder zelf. Er werd geen verband waargenomen tussen het gebruik van bupropion door de moeder en andere hartafwijkingen of alle categorieën van hartdefecten samen beschouwd.
Bij een verdere analyse van de gegevens van de Slone Epidemiology Center Birth Defects Study werd geen statistisch significante toename van het aantal defecten van het uitstroomkanaal van het linkerhart waargenomen als de moeder tijdens de zwangerschap bupropion had gebruikt. Wel werd een statistisch significant verband met ventrikelseptumdefect waargenomen na gebruik van bupropion alleen tijdens het eerste trimester.
In een studie bij gezonde vrijwilligers werd na 14 dagen dosering tot *steady state* geen klinisch significant effect op het QTcF-interval waargenomen van bupropion tabletten met gereguleerde afgifte (450 mg/dag) in vergelijking met placebo.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers van 300 mg bupropionhydrochloride éénmaal daags als tablet met gereguleerde afgifte werden maximale plasmaconcentraties ($C_{max}$) van ongeveer 160 ng/ml waargenomen na ongeveer 5 uur. Bij *steady state* waren de $C_{max}$ en AUC van hydroxybupropion respectievelijk ongeveer 3- en 14-maal deze van bupropion. De $C_{max}$ van threohydrobupropion bij *steady state* is vergelijkbaar met deze van bupropion en de AUC is ongeveer 5-maal hoger, terwijl de plasmaconcentraties van erythrohydrobupropion vergelijkbaar zijn met deze van bupropion. Piekplasmaspiegels van hydroxybupropion worden na 7 uur bereikt, terwijl deze van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion na 8 uur bereikt worden. De AUC en $C_{max}$ van bupropion en zijn actieve metabolieten hydroxybupropion en threohydrobupropion stijgen evenredig met de dosis, voor een dosisbereik van 50-200 mg na enkelvoudige dosissen en voor een dosisbereik van 300-450 mg/dag na chronische dosering.

De absolute biologische beschikbaarheid van bupropion is niet bekend; gegevens van urinaire excretie tonen echter aan dat minstens 87% van de dosis bupropion geabsorbeerd wordt.

De absorptie van bupropion tabletten met gereguleerde afgifte wordt niet significant beïnvloed door inname tijdens de maaltijd.

Distributie

Bupropion wordt uitgebreid gedistribueerd, met een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 2000 liter.
Bupropion, hydroxybupropion en threohydrobupropion binden matig aan plasma-eiwitten (respectievelijk 84%, 77% en 42%).
Bupropion en zijn actieve metabolieten worden met de moedermelk uitgescheiden. Dierenstudies tonen aan dat bupropion en zijn actieve

metabolieten doorheen de bloed-hersenbarrière en doorheen de placenta gaan. Studies met positronemissietomografie (PET) bij gezonde vrijwilligers tonen aan dat bupropion in het centrale zenuwstelsel binnendringt en zich bindt aan de striatale dopamineheropnametransporter (ongeveer 25% bij 150 mg tweemaal daags).

Biotransformatie

Bupropion wordt bij mensen sterk gemetaboliseerd. Er werden in het plasma drie farmacologisch actieve metabolieten geïdentificeerd: hydroxybupropion en de amino-alcoholisomeren, threohydrobupropion en erythrohydrobupropion. Deze kunnen klinisch belangrijk zijn omdat hun plasmaconcentraties even hoog of hoger zijn dan deze van bupropion. De actieve metabolieten worden verder gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten (waarvan sommige niet volledig gekarakteriseerd zijn maar waaronder conjugaten aanwezig kunnen zijn) en met de urine uitgescheiden.
*In-vitro*studies tonen aan dat bupropion tot zijn belangrijkste actieve metaboliet hydroxybupropion gemetaboliseerd wordt door vooral CYP2B6, terwijl CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 en 2E1 minder betrokken zijn. De vorming van threohydrobupropion houdt echter carbonylreductie in, doch zonder betrokkenheid van cytochroom P450 iso-enzymen (zie rubriek 4.5).

Het remmende vermogen van threohydrobupropion en erythrohydrobupropion op cytochroom P450 werd niet bestudeerd.

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

Bupropion bleek bij dieren zijn eigen metabolisme te induceren na subchronische toediening. Bij mensen is er geen bewijs van enzyminductie van bupropion of hydroxybupropion bij vrijwilligers of patiënten die de aanbevolen dosissen bupropionhydrochloride krijgen gedurende 10 tot 45 dagen.

Eliminatie

Na orale toediening van 200 mg $^{14}$C-bupropion aan mensen werd 87% en 10% van de radioactieve dosis teruggevonden in respectievelijk de urine en feces. De dosisfractie van de dosis bupropion die onveranderd werd uitgescheiden bedroeg slechts 0,5%, wat overeenstemt met de uitgebreide metabolisatie van bupropion. Minder dan 10% van deze dosis $^{14}$C in de urine bestond uit actieve metabolieten.
De gemiddelde schijnbare klaring na orale toediening van bupropionhydrochloride bedraagt ongeveer 200 l/uur en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van bupropion bedraagt 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-maal hoger dan deze van bupropion. De *steady-state* voor bupropion en zijn metabolieten wordt binnen 8 dagen bereikt.
Het is mogelijk dat het onoplosbare omhulsel van de tabletten met gereguleerde afgifte intact blijft tijdens gastro-intestinale transit en met de feces wordt uitgescheiden.
Speciale patiëntenpopulaties:

*Nierinsufficiëntie*

De eliminatie van bupropion en zijn belangrijkste actieve metabolieten kan verminderd zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Beperkte gegevens bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie of met matige tot ernstige nierinsufficiëntie tonen aan dat de blootstelling aan bupropion en/of zijn metabolieten verhoogd was (zie rubriek 4.4).

*Leverinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van bupropion en zijn actieve metabolieten was niet statistisch significant verschillend bij patiënten met lichte tot matige cirrose in vergelijking met deze bij gezonde vrijwilligers, al werd meer inter-individuele variabiliteit waargenomen (zie rubriek 4.4). Voor patiënten met ernstige levercirrose waren de $C_{max}$ en AUC van bupropion aanzienlijk gestegen (gemiddeld verschil respectievelijk ongeveer 70% en verdrievoudiging) en variabeler dan de waarden bij gezonde vrijwilligers; de gemiddelde halfwaardetijd was eveneens langer (ongeveer 40%). Voor hydroxybupropion was de gemiddelde $C_{max}$ lager (ongeveer 70%), de gemiddelde AUC veeleer wat hoger (ongeveer 30%), de mediane $T_{max}$ later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijden langer (ongeveer 4-maal) dan bij gezonde vrijwilligers. Voor threohydrobupropion en erythrohydrobupropion was de gemiddelde $C_{max}$ eerder lager (ongeveer 30%), de gemiddelde AUC veeleer hoger (ongeveer 50%), de mediane $T_{max}$ later (ongeveer 20 uur) en de gemiddelde halfwaardetijd langer (ongeveer dubbel zo lang) dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3).

*Ouderen*

Farmacokinetische studies bij ouderen toonden variabele resultaten. Een studie met enkelvoudige dosis toonde dat de farmacokinetiek van bupropion en zijn metabolieten bij ouderen niet verschilt van deze bij jongeren. Een andere farmacokinetische studie, met enkelvoudige en meervoudige dosering, leek erop te wijzen dat accumulatie van bupropion en zijn metabolieten meer voorkomt bij ouderen. Klinische ervaring identificeerde geen tolerantieverschillen tussen ouderen en jongere patiënten, maar een grotere gevoeligheid bij oudere patiënten kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

In-vitro-afgifte van bupropion met alcohol

*In-vitro*tests hebben aangetoond dat bupropion bij hoge alcoholconcentraties (tot 40%) sneller wordt afgegeven uit de vorm met gereguleerde afgifte (tot 20% opgelost na 2uur) (zie rubriek 4.5).

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij ratten werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid, de zwangerschap en de foetale ontwikkeling waargenomen bij een blootstelling die vergelijkbaar was met de maximale aanbevolen dosis bij de mens (gebaseerd op systemische gegevens over de blootstelling). In onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij konijnen die werden behandeld met doses tot 7 keer de maximale aanbevolen dosering bij de mens uitgedrukt in mg/m² (er zijn geen systemische gegevens over de blootstelling beschikbaar), werd enkel een lichte toename van skeletvariaties waargenomen (hogere incidentie van een frequente anatomische variatie van een extra thoracale rib en tragere verbening van de kootjes). Bij doses die toxisch waren voor de moederdieren, werd bij konijnen een daling van het gewicht van de foetussen gerapporteerd.

Bij dierenexperimenten veroorzaakten dosissen bupropion die meerdere malen hoger waren dan therapeutische dosissen voor mensen, onder andere de volgende dosisgebonden symptomen: bij ratten ataxie en convulsies, bij honden algemene zwakte, beven en braken en bij beide diersoorten toegenomen sterfte. Gezien de enzyminductie die bij dieren maar niet bij mensen optreedt, waren de systemische blootstellingen bij dieren vergelijkbaar met de systemische blootstellingen bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis.

Bij dierenstudies worden leverwijzigingen waargenomen maar deze zijn een weerspiegeling van de leverenzyminductie. In de bij mensen aanbevolen dosissen induceert bupropion zijn eigen metabolisme niet. Dit lijkt er op te wijzen dat de leverresultaten bij proefdieren van slechts beperkte waarde zijn voor de evaluatie en de risicobeoordeling van bupropion.
Genotoxiciteitgegevens tonen aan dat bupropion een zwak bacterieel mutageen is maar niet mutageen is voor zoogdieren. Daarom is het geen genotoxische stof voor mensen. Studies bij muizen en ratten bevestigen de afwezigheid van carcinogeniciteit bij deze diersoorten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Polyvinylalcohol
Glyceroldibehenaat

Tabletfilmomhulling:

| Eerste filmomhulling: | Tweede filmomhulling: |
|---|---|
| Ethylcellulose | Macrogol 1450 |
| Povidon K-90 | Methacrylzuur ethylacrylaat co-polymeerdispersie (Eudragit L30 D-55) |
| Macrogol 1450 | Siliciumdioxide |
| | Triethylcitraat |

Drukinkt:

Zwarte drukinkt (Opacode S-1-17823).
Opacode S-1-17823 bestaat uit schellakglazuur ~45% (20% veresterd), zwart ijzeroxide (E172) en ammoniumhydroxide 28%.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, opake flessen van hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) met een combinatie houtskool/siliciumgel droogmiddelcapsule, en gesloten met een kindveilige dop, met een via inductie/verhitting verzegelde membraan.

150 mg: 7, 30, 90 en 90 (3X30) tabletten.

300 mg: 7, 30, 90 en 90 (3X30) 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 Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

- WELLBUTRIN XR 150 mg tabletten met gereguleerde afgifte BE294226
- WELLBUTRIN XR 300 mg tabletten met gereguleerde afgifte BE294235

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/04/2007
Datum van laatste verlenging: 25/09/2011

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23/07/2026