SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyban 150 mg tabletten met verlengde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 150 mg bupropionhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte, filmomhulde, biconvexe, ronde tabletten aan één zijde bedrukt met GX CH7 en onbedrukt aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

De startdosis is 150 mg éénmaal daags gedurende zes dagen, oplopend op dag zeven tot 150 mg tweemaal daags.

Er moet een tussentijd van minstens 8 uur zijn tussen twee opeenvolgende dosissen.

De maximale enkelvoudige dosis is 150 mg en de maximale dagelijkse dosering is 300 mg. Deze mag in geen enkel geval overschreden worden.

Slapeloosheid is een zeer vaak voorkomende bijwerking, die gereduceerd kan worden door doses van Zyban voor het slapengaan te vermijden (op voorwaarde dat er minstens 8 uur tussentijd is tussen de opeenvolgende dosissen).

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

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

Leverinsufficiëntie

Zyban moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie.
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

Zyban moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. De aanbevolen dosis bij deze patiënten is 150 mg éénmaal daags (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

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

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

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

Zyban 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.

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

Het beëindigen van de behandeling
Hoewel er geen reacties bij stopzetting van Zyban te verwachten zijn, kan een geleidelijke afbouw van de behandeling overwogen worden.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

Zyban 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).

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

Zyban is gecontra-indiceerd bij gebruik bij patiënten met ernstige levercirrose.

Gelijktijdig gebruik van Zyban 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 Zyban wordt gestart. Voor omkeerbare MAO-remmers volstaat een tussentijd van 24 uur.

Zyban is gecontra-indiceerd bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van bipolaire stoornis, aangezien het een manische episode kan uitlokken tijdens de depressieve fase van hun ziekte.

Zyban mag niet worden toegediend aan patiënten die reeds worden behandeld met een ander geneesmiddel dat bupropion bevat, omdat de incidentie van convulsies dosisafhankelijk is en om overdosering te vermijden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Convulsies

De aanbevolen dosis van Zyban mag niet overschreden worden omdat bupropion gepaard gaat met een dosisgebonden convulsierisico. Bij dosissen tot de maximale aanbevolen dagelijkse dosis (300 mg Zyban per dag) is de incidentie van convulsies ongeveer 0,1% (1 op 1.000).

Er is een hoger convulsierisico bij gebruik van Zyban in aanwezigheid van voorbeschikkende risicofactoren die de convulsiedrempel verlagen. Zyban dient niet te worden gebruikt bij patiënten met deze 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 op convulsie. Bij deze patiënten bedraagt de maximale dosis 150 mg per dag gedurende de hele behandelingsperiode.

Alle patiënten moeten gecontroleerd worden op voorbeschikkende risicofactoren, waaronder:

1. 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). Voor patiënten, die zulke middelen krijgen voorgeschreven terwijl ze Zyban gebruiken, moet een maximale dosis van 150 mg per dag voor de resterende duur van de behandeling worden overwogen.
2. alcoholmisbruik (zie rubriek 4.3)
3. voorgeschiedenis van hoofdletsel
4. diabetes behandeld met hypoglykemiërende middelen of insuline
5. gebruik van stimulantia of eetlustremmers.

Zyban 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

Zyban is een centraal werkende remmer van de heropname van noradrenaline/dopamine. Neuropsychiatrische reacties zijn gemeld (zie rubriek 4.8). In het bijzonder zijn psychotische en manische symptomatologie gemeld voornamelijk bij patiënten met een bekende geschiedenis van psychiatrische ziekte.

Depressieve stemming kan een symptoom zijn van nicotine-ontwenning. Depressie, in zeldzame gevallen geassocieerd met gedachten over zelfdoding en met zelfdoding samenhangend gedrag (waaronder poging to zelfdoding), is gemeld bij patiënten die een poging tot stoppen met roken ondergaan. Deze symptomen zijn ook gemeld gedurende een behandeling met Zyban, en traden in het algemeen vroeg op in de behandelingskuur.

Bupropion is in bepaalde landen goedgekeurd voor de behandeling van depressie. Een meta-analyse van placebogecontroleerde klinische studies met antidepressiva bij volwassenen met een majeure depressie en andere psychiatrische aandoeningen, toonde een toegenomen risico op gedachten aan zelfdoding en met zelfdoding samenhangend gedrag in verband met gebruik van antidepressiva tegenover gebruik van placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar.

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 gepaste raad te geven.

Gegevens bij dieren lijken te wijzen op een risico op geneesmiddelmisbruik. Studies over vatbaarheid voor misbruik bij mensen en uitgebreid klinisch onderzoek tonen echter aan dat het risico op misbruik met bupropion laag is.

Overgevoeligheid

Zyban moet gestaakt worden indien patiënten tijdens de behandeling overgevoeligheidsreacties ervaren.

Clinici moeten erop bedacht zijn dat de symptomen kunnen verergeren of terugkeren na stopzetting van Zyban 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. Deze symptomen kunnen gelijkenis vertonen met serumziekte (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterden de symptomen na het stoppen van bupropion en na het starten van een behandeling met antihistaminica of corticosteroïden, 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.

Arteriële hypertensie

In de klinische praktijk is arteriële hypertensie, die in sommige gevallen ernstig kan zijn (zie rubriek 4.8) en een specifieke behandeling vereist, gemeld bij patiënten die bupropion alleen en in combinatie met nicotinevervangingstherapie kregen. 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 Zyban moet overwogen worden indien een klinisch significante bloeddrukstijging wordt waargenomen.
Beperkte klinische gegevens suggereren dat een hoger percentage personen erin slaagt te stoppen met roken door gecombineerd gebruik van Zyban met nicotinepleisters voor transdermale toediening (Nicotine Transdermal System of NTS). Een hoger percentage arteriële hypertensie, optredend tijdens de behandeling, werd echter vastgesteld met deze combinatietherapie. Indien een combinatietherapie met een NTS wordt gebruikt, is voorzichtigheid geboden en moet de bloeddruk wekelijks worden gemeten. Vóór het inzetten van de combinatietherapie moeten voorschrijvers de productinformatie van de relevante NTS raadplegen.

Brugada-syndroom

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

Specifieke patiëntengroepen

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

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 Zyban met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie en is 150 mg éénmaal daags de aanbevolen dosis bij deze patiënten.

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 in de urine uitgescheiden. Derhalve is 150 mg eenmaal daags de aanbevolen dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie. Inderdaad, bupropion en zijn actieve metabolieten kunnen zich in grotere mate accumuleren bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2). De patiënt moet van nabij gecontroleerd worden op mogelijke bijwerkingen die zouden kunnen wijzen op hoge plasmaspiegels van het geneesmiddel of van zijn metabolieten.

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

Zyban 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 Zyban 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 (bv. 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

Bij patiënten die behandeld worden met medicijnen waarvan bekend is dat ze de convulsiedrempel verlagen, dient Zyban 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 op convulsie (zie rubriek 4.4).

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 bupropionhydrochloride 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 bupropionhydrochloride.

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, paroxetine), antipsychotica (bijv. risperidon, thioridazine), bètablokkers (bijv. metoprolol) en Type 1C-anti-aritmica (bijv. propafenon, flecaïnide). Wanneer Zyban 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 Zyban zorgvuldig afgewogen worden tegenover de mogelijke risico's.

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

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

Andere interacties:

Roken gaat gepaard met een toename van de CYP1A2-activiteit. Na een rookstop kan de klaring van geneesmiddelen die door dat enzym gemetaboliseerd worden afnemen, waardoor de plasmaspiegels toenemen. Dit kan bijzonder belangrijk zijn voor die producten met een nauwe therapeutische index die voornamelijk door CYP1A2 worden gemetaboliseerd (bv. theofylline, tacrine en clozapine).

De klinische gevolgen van stoppen met roken op andere medicatie die gedeeltelijk door CYP1A2 wordt gemetaboliseerd (bijv. imipramine, olanzapine, clomipramine en fluvoxamine) zijn onbekend. Bovendien geven beperkte gegevens aan dat het metabolisme van flecaïnide of pentazocine ook geïnduceerd kan worden door roken.

Het toedienen van Zyban aan patiënten die gelijktijdig levodopa of amantadine 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 Zyban. Tijdens behandeling met Zyban moet het alcoholgebruik zoveel mogelijk beperkt of vermeden worden.

Aangezien monoamine-oxidase A- en B-remmers ook de catecholaminerge activiteiten bevorderen via een verschillend mechanisme van dat van bupropion, is gelijktijdig gebruik van Zyban en monoamine-oxidase-remmers (MAO-remmers) gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) aangezien de kans op bijwerkingen toeneemt bij gelijktijdige toediening. Na stopzetting van onomkeerbare MAO-remmers moet minstens 14 dagen worden gewacht voor er met de behandeling van Zyban wordt gestart. Voor omkeerbare MAO-remmers volstaat een tussentijd van 24 uur.
Studies geven aan dat de blootstelling aan bupropion toeneemt als de tabletten met verlengde afgifte van bupropion worden ingenomen met een vetrijke maaltijd (zie rubriek 5.2).

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). Zyban mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Zwangere vrouwen moeten de raad krijgen om te stoppen met roken zonder gebruik van farmacotherapie.

Borstvoeding

Bupropion en zijn metabolieten worden bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. Bij de beslissing om geen borstvoeding te geven of geen Zyban 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 Zyban 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. Het is ook gerapporteerd dat Zyban duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd kan veroorzaken. Patiënten moeten daarom voorzichtig zijn alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen, tot ze redelijk zeker zijn dat Zyban 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. Opgemerkt dient te worden dat het stoppen met roken vaak gepaard gaat met nicotine-onttrekkingsverschijnselen (opwinding, slapeloosheid, tremor, zweten), waarvan enkele eveneens als bijwerkingen van Zyban worden beschouwd.

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 (< 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.
	Zelden	Ernstigere overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, dyspneu/bronchospasme en anafylactische shock. 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	Soms	Anorexia
	Zelden	Stoornissen van de glykemie
	Frequentie niet bekend	Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid (zie rubriek 4.2)
	Vaak	Depressie (zie rubriek 4.4), agitatie, angst
	Soms	Verwardheid
	Zelden	Prikkelbaarheid, vijandigheid, hallucinaties, depersonalisatiestoornis, abnormale dromen, waaronder nachtmerries.
	Zeer zelden	Delirium, paranoïde gedachtevorming, rusteloosheid, agressiviteit
	Frequentie niet bekend	Gedachten aan zelfdoding en met zelfdoding samenhangend gedrag***, psychose, dysphemia, paniekaanval
Zenuwstelsel-aandoeningen	Vaak	Tremor, concentratiestoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, smaakstoornissen
	Zelden	Convulsies (zie hieronder)**, dystonie, ataxie, parkinsonisme, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, paresthesie, syncope
	Frequentie niet bekend	Serotoninesyndroom****
Oogaandoeningen	Soms	Gezichtsstoornissen
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hart-aandoeningen	Soms	Tachycardie
	Zelden	Palpitaties
Bloedvat-aandoeningen	Soms	Bloeddrukstijging (soms ernstig), vasomotorische opwellingen
	Zelden	Vasodilatatie, posturale hypotensie

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Vaak	Droge mond, gastro-intestinale stoornissen, waaronder nausea en braken, buikpijn, constipatie
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Stijging van de leverenzymen, geelzucht, hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen *	Vaak	Rash, pruritus, transpiratie.
	Zelden	Multiform erytheem en Stevens-Johnson syndroom werden eveneens gemeld. Psoriasisopstoten
	Zeer zelden	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	Zelden	Tics
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zelden	Urinaire frequentie en/of urineretentie
	Zeer zelden	Urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vaak	Koorts
	Soms	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 (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 bij het stoppen met roken is onbekend.

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

Klinische veiligheid
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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na chronische toediening van bupropion 150 mg 2-maal per dag is de C_{max} van bupropion vergelijkbaar met de waarde bij enkelvoudige dosering. Voor hydroxybupropion en threohydrobupropion zijn de C_{max}-waarden hoger (respectievelijk ongeveer 4- en 7-maal) bij ‘steady-state’ dan bij enkelvoudige dosering. De plasmaspiegels van erythrohydrobupropion zijn vergelijkbaar met de ‘steady-state’ plasmaspiegels van bupropion. De ‘steady-state’ van bupropion en zijn metabolieten wordt binnen 5 - 8 dagen bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van bupropion is niet

bekend, maar excretiedata in urine tonen aan dat bupropion voor ten minste 87% wordt geabsorbeerd.

Twee studies over toediening aan gezonde volwassenen van bupropion SR 150mg tabletten, lijken te wijzen op een verhoogde blootstelling aan bupropion indien de tabletten van Zyban met voedsel ingenomen worden.
In deze twee studies verhoogde de plasmaconcentratiepiek van bupropion (C_{max}) bij inname van bupropion na een vetrijke maaltijd namelijk met 11% en met 35%, terwijl de totale blootstelling aan bupropion (AUC) toenam met 16% en met 19%.

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.

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).

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 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).

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).

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 deze 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

Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Cysteïnehydrochloride monohydraat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)
Carnauba was

Drukinkt

Zwart ijzeroxide (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

Dozen bevatten kindveilige blisterverpakkingen (Polyamide-Alu-PVC/Papier-Alu).
30, 40, 50, 60 of 100 tabletten per verpakking. Elke blisterverpakking bevat 10 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Waver

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

BE212843

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/05/2000 - 7/2/2005 - 03/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23/07/2026