

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voxra 150 mg säädellysti vapauttava tabletti

Voxra 300 mg säädellysti vapauttava tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää joko 150 mg tai 300 mg bupropionihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

150 mg tabletti: kermanvalkoisesta vaaleankeltaiseen pyöreä tabletti, jossa on merkintä "GS 5FV 150" mustalla musteella toisella puolella, toinen puoli on paljas.

300 mg tabletti: kermanvalkoisesta vaaleankeltaiseen pyöreä tabletti, jossa on merkintä "GS 5YZ 300" toisella puolella, toinen puoli on paljas.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Voxra on tarkoitettu vakavan masennustilan hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### **Aikuiset**

Suosittelun aloitusannos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Optimaalista annosta ei pystytty vahvistamaan kliinisissä lääketutkimuksissa. Jos 150 mg:n annoksella ei todeta paranemista neljän viikon aikana, annos voidaan nostaa 300 mg:ksi kerran vuorokaudessa. Perätaisten annosten välillä tulee olla vähintään 24 tuntia.

Bupropionin tehon on havaittu alkavan 14 vuorokauden kuluttua hoidon aloituksesta. Kuten kaikkien masennuslääkkeiden kohdalla, myös Voxran koko antidepressiivinen teho voi olla havaittavissa vasta useiden viikkojen hoidon jälkeen.

Masennuspotilaita tulee hoitaa riittävän pitkään, vähintään kuusi kuukautta, jotta varmistetaan, että he ovat oireettomia.

Unettomuus on yleinen haittavaikutus ja se on usein ohimenevää. Unettomuutta voidaan vähentää välttämällä lääkkeen ottamista juuri ennen nukkumaanmenoa (huomioiden kuitenkin, että annosten välillä on vähintään 24 tuntia).

#### **Pediatriiset potilaat**

Voxraa ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai nuorille, alle 18-vuotiaille (ks. kohta 4.4). Voxran turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille potilaille ei ole selvitetty.

## **Iäkkäät**

Tehoa ei ole osoitettu yksiselitteisesti iäkkäillä potilailla. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäät potilaat noudattivat aikuisten annosohjelmaa (ks. Käyttö aikuisilla). Ei voida sulkea pois, että jotkut iäkkäät henkilöt ovat herkempiä.

## **Maksan vajaatoiminta**

Voxraa tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Koska farmakokinetiikka potilailla, joilla on lievä - kohtalainen maksan vajaatoiminta, vaihtelee, suositeltu annos näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa.

## **Munuaisten vajaatoiminta**

Suosittelu annos näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa, koska bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit voivat kumuloitua näillä potilailla muita enemmän (ks. kohta 4.4)

## Antotapa

Voxra-tabletit tulee niellä kokonaisina. Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, koska tämä voi lisätä haittavaikutusten riskiä, myös kouristusten riskiä.

Voxra-tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

## **Hoidon lopettaminen**

Vaikka vieroitusoireita ei havaittu Voxralla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (mitattuna spontaanisti raportoituina tapahtumina, ei mitta-asteikolla), annoksen lopettamista vähitellen voidaan harkita. Bupropioni on selektiivinen katekoliamiinien neuronaalisen takaisinoton estäjä ja "rebound"-vaikutusten ja vieroitusoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Voxran käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä bupropionille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Voxran käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka saavat jotain muuta bupropionia sisältävää lääkettä, koska kouristusten esiintyvyys on annosriippuvaista ja yliannostuksen välttämiseksi.

Voxran käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on tai on joskus ollut sairaus, johon liittyy aivoperäisiä kouristuksia.

Voxran käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla tiedetään olevan keskushermoston kasvain.

Voxran käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka missä hoidon vaiheessa tahansa äkillisesti lopettavat alkoholin käytön tai sellaisen lääkkeen käytön, jonka lopettamiseen tiedetään liittyvän kouristusten mahdollisuus (erityisesti bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset aineet).

Voxran käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksakirroosi.

Voxran käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on nyt tai aikaisemmin diagnosoitu bulimia tai anoreksia nervosa.

Voxraa ei saa käyttää yhdessä MAO:n inhibiittorien kanssa. Irreversibelien MAO:n inhibiittorien käytön lopettamisen ja Voxran käytön aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversibelien MAO:n inhibiittorien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Kouristukset

Suosittelua bupropionitablettiannosta ei saa ylittää, koska bupropioniin liittyy annosriippuvainen kouristusvaara. Bupropionitabletteja koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa annokset olivat ylimmillään 450 mg/vrk, kouristusten esiintyvyys on noin 0,1 %.

Voxran käyttöön liittyvä vaara saada kouristuksia kasvaa, jos potilaalla on altistavia riskitekijöitä, jotka alentavat kouristuskynnystä. Sen vuoksi Voxraa on annosteltava varoen potilaille, joilla on yksi tai useampia kouristuskynnystä alentavaa tekijää.

Kaikkien potilaiden osalta on tehtävä arvio mahdollisista altistavista riskitekijöistä, joita ovat:

- sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään alentavan kynnystä saada kouristuksia (esim. antipsykootit, antidepressantit, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemiset steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit).
- alkoholin väärinkäyttö (ks. myös kohta 4.3)
- aikaisempi päähän kohdistunut vamma
- diabetes, jonka hoitoon käytetään hypoglykemialääkkeitä tai insuliinia
- pristävien lääkeaineiden tai laihdutuslääkkeiden käyttö

Voxran käyttö on lopetettava potilailla, jotka saavat hoidon aikana kouristuksia, eikä hoitoa saa aloittaa uudestaan.

##### Yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)

Bupropionin tai sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa saattavat muuttua farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi, mikä saattaa lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta (esim. suun kuivumista, unettomuutta, kouristuksia). Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun bupropionia annetaan samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka voivat lisätä tai estää bupropionin metaboliaa.

Bupropioni estää sytokromi P450 2D6:n välittämää metaboliaa. On syytä noudattaa varovaisuutta, kun tämän entsyymin metaboloimia lääkkeitä annetaan samanaikaisesti.

Kirjallisuudessa on raportoitu, että lääkkeet, jotka estävät CYP2D6:ta, voivat pienentää endoksifeenipitoisuuksia; endoksifeeni on tamoksifeenin aktiivinen metaboliitti. Sen vuoksi bupropionin, joka on CYP2D6:n estäjä, käyttöä tulisi välttää tamoksifeenihoidon aikana aina, kun mahdollista (ks. kohta 4.5).

##### Neuropsykiatria

##### ***Itsemurhat/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen***

Masennukseen liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsetuhoisuuden ja itsemurhien vaara (itsemurhaan liittyviä tapahtumia). Tämä vaara on olemassa, kunnes tapahtuu merkittävä remissio. Koska paranemista ei ehkä tapahdu muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, potilaita on seurattava tarkoin, kunnes paranemista tapahtuu. Yleinen kliininen kokemus osoittaa, että itsemurhan vaara voi lisääntyä paranemisen alkuvaiheissa.

Potilaiden, joilla on ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai potilaiden, joilla on ollut merkittävästi itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suuremmassa vaarassa saada itsemurha-ajatuksia tai yrittää itsemurhaa. Heitä on sen vuoksi seurattava erityisen huolella hoidon aikana.

Meta-analyysi, jossa analysoitiin aikuisilla psyykkisistä häiriöistä kärsivillä potilailla tehtyjä plasebokontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, osoitti, että antidepressiivejä saaneilla alle 25-vuotiailla potilailla oli lisääntynyt itsemurhakäyttäytymisriski verrattuna plaseboa saaneisiin.

Lääkehoitoon tulee yhdistää potilaiden tarkka seuranta, erityisesti suuremman itsemurhavaaran potilaiden, varsinkin hoidon alussa ja kun annosta muutetaan. Potilaille (ja potilaista huolehtiville) tulee korostaa, että on tärkeää seurata taudin pahenemista, itsemurhakäyttäytymisen tai -ajatusten ja poikkeavan käyttäytymisen ilmaantumista ja hakea heti lääkärin apua, jos näitä oireita ilmaantuu.

On huomioitava, että jotkut neuropsykiatriset oireet voivat liittyä joko hoidettavan taudin tilaan tai lääkitykseen (ks. alla "Neuropsykiatriset oireet, mukaan lukien mania ja kaksisuuntainen mielialahäiriö" ja kohta 4.8).

Itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä kokevien potilaiden hoidon muutosta ja myös lääkkeen käytön lopettamista, on syytä harkita, varsinkin jos oireet ovat vakavia, alkavat äkillisesti tai eivät kuuluneet potilaan oireisiin, kun hoito aloitettiin.

### ***Neuropsykiatriset oireet, mukaan lukien mania ja kaksisuuntainen mielialahäiriö***

Neuropsykiatrisia oireita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Erityisesti on havaittu psykoottista ja maanista oireilua, enimmäkseen potilailla, joilla tiedetään olleen jokin psykiatrinen sairaus. Lisäksi vakava masennusjakso voi olla ensimmäinen ilmentymä kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä. Yleisesti uskotaan (vaikka tätä ei ole voitu varmistaa kliinisissä tutkimuksissa), että potilaiden, joilla on vaara sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, tällaisen vaiheen hoitaminen pelkällä masennuslääkkeellä voi lisätä joutumista sekamuotoiseen/maaniseen tilaan. Olemassa oleva rajallinen tieto bupropionin käytöstä yhdessä mielialaa tasoittavien lääkkeen kanssa potilaille, joilla on ollut kaksisuuntainen mielialahäiriö, viittaa siihen, että vain pieni osa potilaista joutuu maniaan. Ennen masennuslääkityksen aloittamista, potilaiden tila tulee arvioida riittävästi kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaaran suhteen. Arviointiin tulee kuulua yksityiskohtainen psykiatrinen historia, myös lähisuvussa ilmenneet itsemurhat, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja masennustapaukset.

Eläinkokeiden tulokset viittaavat väärinkäytön mahdollisuuteen. Väärinkäyttöälttiutta koskevat tutkimukset ihmisillä ja laaja kliininen kokemus osoittavat kuitenkin, että bupropioniin ei liity suurta väärinkäytön vaaraa.

Kliininen kokemus bupropionin käytöstä potilailla, jotka saavat sähköhoitoa (ECT), on rajallista. On noudatettava varovaisuutta, jos bupropionia annetaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti sähköhoitoa.

#### Yliherkkyys

Voxran käyttö tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysreaktio hoidon aikana. Hoitavien lääkäreiden tulisi tiedostaa, että oireet voivat kehittyä edelleen tai ne voivat ilmaantua uudestaan Voxra-hoidon lopettamisen jälkeen. On varmistuttava, että oireenmukaista hoitoa jatketaan riittävän pitkään (vähintään viikon ajan). Yleisiä oireita ovat ihottuma, kutina, urtikaria tai rintakipu, mutta vakavampia reaktioita voivat olla angioödeema, hengenahdistus/bronkospasmi, anafylaktinen shokki, erytema multiforme tai Stevens Johnson -syndrooma. Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden myöhästyneeseen yliherkkyteen viittaavien oireiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla oireet helpottuivat ja menivät ohi vähitellen, kun bupropioni lopetettiin ja aloitettiin antihistamiini- tai kortikosteroidihoito.

#### Sydän- ja verisuonisairaudet

Bupropionin käytöstä masennuksen hoitoon potilaille, joilla on jokin sydän- tai verisuonisairaus, on vain vähän kliinistä kokemusta. On syytä noudattaa varovaisuutta, jos sitä annetaan näille potilaille. Tupakoinnin lopettamista koskevissa tutkimuksissa potilaat, joilla oli iskeeminen sydän- tai verisuonisairaus, sietivät bupropionia yleensä hyvin (ks. kohta 5.1).

#### ***Verenpaine***

Bupropioni ei aiheuttanut merkitseviä verenpaineen nousuja potilailla, joilla on ensimmäisen asteen hypertensio, mutta jotka eivät ole masentuneita. Kliinisessä käytössä bupropionia saaneilla potilailla on kuitenkin havaittu hypertensiota, joissakin tapauksissa vakavaa ja akuuttia hoitoa vaativaa (ks. kohta 4.8). Tätä on havaittu sekä sellaisilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hypertensiota, että sellaisilla, joilla sitä ei ole ollut.

Hoidon alussa potilaan verenpaine mitataan viitearvoksi ja varsinkin potilailta, joilla on korkea verenpaine, sitä tulee seurata hoidon aikana. On harkittava Voxran käytön lopettamista, jos verenpaineessa havaitaan kliinisesti merkittävä nousu.

Bupropionin ja nikotiinilaastarin samanaikainen käyttö voi johtaa verenpaineen nousuun.

### Brugadan oireyhtymä

Bupropion saattaa paljastaa brugadan oireyhtymän, harvinaisen perinnöllisen sydämen natriumkanavan sairauden tyypillisillä EKG-muutoksilla (ST-välin nousu ja T-aallon poikkeamat oikeanpuoleisessa rintakytkennässä), joka voi johtaa sydämen pysähtymiseen ja/tai äkilliseen kuolemaan. On noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on brugadan oireyhtymä tai sen riskitekijöitä kuten sydämen pysähdys tai äkillinen kuolema suvussa.

### Erityisryhmät

Pediatriset potilaat - Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaara lapsilla ja nuorilla, joilla on vakava masennus ja muita psykiatrisia häiriöitä.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat - Bupropioni metaboloituu suurelta osin maksassa aktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka metaboloituvat edelleen. Bupropionin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi verrattuna terveisiin vapaaehtoisin, mutta bupropionin pitoisuudet plasmassa vaihtelivat enemmän potilaasta toiseen. Sen vuoksi Voxraa on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Kaikkia maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita on seurattava tarkasti sellaisten haittavaikutusten havaitsemiseksi (esim. unettomuus, suun kuivuminen, kouristukset), jotka saattaisivat viitata korkeisiin lääke- tai metaboliittitasoihin.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat - Bupropioni erittyy virtsaan pääosin metaboliitteina. Sen vuoksi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit voivat kumuloitua tavallista enemmän. Potilaita on seurattava tarkasti sellaisten haittavaikutusten (esim. unettomuus, suun kuivuminen, kouristukset) havaitsemiseksi, jotka saattaisivat viitata korkeisiin lääke- tai metaboliittitasoihin (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät ihmiset – Tehon on osoitettu olevan iäkkäillä moniselitteinen. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäille potilaille annettiin sama annostus kuin aikuisille (ks. kohdat 4.2 Käyttö aikuisilla ja 5.2). Joillakin iäkkäillä suurempaa herkkyyttä ei voida poissulkea.

### Vaikutus virtsakokeisiin

Amfetamiininkaltaisesta kemiallisesta rakenteesta johtuen bupropioni voi häiritä joidenkin virtsasta tehtävien huumeepikaseulontatestien tuloksia. Tämä voi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin, erityisesti amfetamiinien suhteen. Positiivinen testituloks on tavallisesti varmistettava tarkempaa analyysimenetelmää käyttäen.

### Virheellinen antotapa

Voxra-tabletit on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Murskattujen tablettien inhalointia ja liuotetun bupropionin injisointia on raportoitu. Nämä antotavat saattavat johtaa nopeaan vapautumiseen,

nopeampaan imeytymiseen ja mahdollisesti yliannostukseen. Kouristuksia ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun bupropionia on annosteltu nenän kautta tai ruiskutettu parenteraalisesti.

## Serotoniinioireyhtymä

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymästä, mahdollisesti hengenvaarallisesta tilasta, kun Voxra-valmistetta annetaan samanaikaisesti serotonergisen aineen, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen hoito muiden serotonergisten aineiden kanssa on kliinisesti perusteltua, potilasta on tarkkailtava huolellisesti, erityisesti hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen aikana.

Serotoniinioireyhtymään voi sisältyä henkisen tilan muutoksia (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomista epävakautta (esim. takykardia, epävakaata verenpainetta, hypertermia), neuromuskulaarisia poikkeavuuksia (esim. heijastevilkkkaus, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireita (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos epäillään serotoniinioireyhtymää, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava oireiden vakavuudesta riippuen.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska monoamiinioksidaasi-A:n ja -B:n estäjät voimistavat katekolaminergisiä reittejä, mutta eri mekanismeilla kuin bupropioni, Voxran ja monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska yhteisvaikutus lisää haittavaikutusten mahdollisuutta. Irreversiibelien MAO:n inhibiittorien käytön lopettamisen ja Voxran käytön aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversiibelien MAO:n inhibiittorien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

#### Bupropionin vaikutus muihin lääkkeisiin:

Vaikka CYP2D6-isoentsyymi ei metaboloi bupropionia, bupropioni ja sen tärkein metaboliitti hydroksibupropioni estävät CYP2D6-reittiä. Bupropionin antaminen samanaikaisesti desipramiinin kanssa terveille vapaaehtoisille, joilla tiedettiin olevan voimakas CYP2D6 isoentsyymimetabolia, kasvatti desipramiinin AUC:n ja nosti  $C_{max}$  -arvon kaksi-viisinkertaiseksi. CYP2D6 estyi vähintään 7 päivää viimeisestä bupropioniannoksesta.

Käytettäessä lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna ja jotka ovat pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien metaboloimia, samanaikaisesti Voxran kanssa, hoito on aloitettava käyttäen näiden lääkkeiden annossuosituksen pienimpiä annoksia. Tällaisia lääkkeitä ovat jotkin antidepressiivit (kuten desipramiini, imipramiini), psykoosilääkkeet (kuten risperidoni, tioridatsiini), betasalpaajat (kuten metoprololi), selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t) ja tyypin 1C rytmihäiriölääkkeet (kuten propafenoni, flekainidi). Jos Voxra lisätään hoitoon, johon kuuluu jo entuudestaan tällaisia lääkkeitä, on syytä harkita alkuperäisen lääkityksen annosten pienentämistä. Näissä tapauksissa on huolellisesti verrattava Voxra-hoidon mahdollisia etuja mahdollisiin vaaroihin.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymästä, mahdollisesti hengenvaarallisesta tilasta, kun Voxra-valmistetta annetaan samanaikaisesti serotonergisen aineen, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa (ks. kohta 4.4).

Kun sellaisia lääkkeitä, jotka tarvitsevat CYP2D6:ta metaboloituaakseen (esim. tamoksifeeni), annetaan samanaikaisesti CYP2D6:ta estävien lääkkeiden, kuten bupropionin, kanssa, niiden teho voi olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Vaikka sitalopraami (SSRI) ei metaboloitukaan ensisijaisesti CYP2D6:n välityksellä, yhdessä tutkimuksessa bupropioni nosti sitalopraamin  $C_{max}$ -arvoa 30 %:lla ja suurensi sen AUC:tä 40 %:lla.

Bupropionin samanaikainen käyttö digoksiinin kanssa saattaa pienentää digoksiinin pitoisuutta. Tutkimusten välisessä vertailussa digoksiinin  $AUC_{0-24h}$  laski ja munuaispuhdistuma munuaisten lisääntyä

terveillä vapaaehtoisilla. Lääkärien on oltava tietoisia siitä, että digoksiinin pitoisuudet saattavat nousta, kun bupropioni lopetetaan. Potilasta on seurattava mahdollisen digoksiinitoksisuuden varalta.

#### Muiden lääkkeiden vaikutus bupropioniin:

Bupropioni metaboloituu tärkeimmäksi aktiiviksi metaboliitikseen, hydroksibupropioniksi pääasiassa sytokromi P450 CYP2B6:n välityksellä (ks. kohta 5.2). Kun Voxraa annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa bupropionin metaboliaan CYP2B6-isoentsyymin välityksellä (esim. CYP2B6:n substraatit: syklofosfamidi, ifosfamidi ja CYP2B6:n inhibiittorit: orfenadriini, tiklopidiini, klopidooreli), bupropionin pitoisuudet plasmassa voivat nousta ja aktiivisen metaboliitin hydroksibupropionin pitoisuudet laskea. Toistaiseksi ei tiedetä, mitä kliinisiä seuraamuksia CYP2B6-entsyymivälitteisen bupropionin metabolian estymisellä ja siitä seuraavilla bupropioni-hydroksibupropionin suhteen muutoksilla on.

Koska bupropioni metaboloituu suurelta osaltaan, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään edistävän metaboliaa (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, ritonaviiri, efavirensi) tai estävän metaboliaa (esim. valproaatti), koska nämä voivat vaikuttaa sen kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ritonaviiri (100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 600 mg kahdesti vuorokaudessa) tai 100 mg ritonaviiria ja 400 mg lopinaviiria kahdesti vuorokaudessa pienensi bupropionin ja sen aktiivien metaboliittien pitoisuuksia 20 - 80 % annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.2). Samaten 600 mg efavirensiä kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan alensi bupropionialtistuksia terveillä vapaaehtoisilla noin 55 %. Pienentyneen altistuksen seuraukset ovat epävarmoja, mutta teho vakavan masennuksen hoidossa voi heikentyä. Näitä lääkkeitä saavat potilaat voivat tarvita suurempia bupropioniannoksia, mutta suositeltua bupropionin maksimiannosta ei tule ylittää.

#### Muuta tietoa yhteisvaikutuksista:

Voxraa on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti levodopaa tai amantadiinia. Rajallisen kliinisen kokemuksen mukaan näyttää siltä, että haittavaikutukset (esim. pahoinvointi, oksentelu ja neuropsykiatriset reaktiot - ks. kohta 4.8) ovat yleisempiä potilailla, jotka saavat bupropionia samanaikaisesti levodopan tai amantadiinin kanssa.

Vaikka kliiniset tiedot eivät tunne farmakokineettistä interaktiota bupropionin ja alkoholin välillä, on joitakin yksittäisiä raportteja neuropsykiatrisista tapahtumista tai heikentyneestä alkoholinsiedosta potilailla, jotka ovat nauttineet alkoholia bupropionihoidon aikana. Alkoholin käyttöä Voxra-hoidon aikana on minimoitava tai vältettävä.

Bupropionin käyttöä yhdessä bentsodiatsepiinien kanssa ei ole tutkittu farmakokineettisissä tutkimuksissa. *In vitro* metaboliset reitit eivät anna perusteita tällaisille interaktioille. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin bupropionia diatsepaamin kanssa, väsyttävä vaikutus oli vähäisempi kuin silloin, kun diatsepaamia otettiin yksinään.

Bupropionin käyttöä yhdessä masennuslääkkeiden (paitsi desipramiinin ja sitalopraamin kanssa), bentsodiatsepiinien (paitsi diatsepaamin) tai neuroleptien kanssa ei ole arvioitu systemaattisesti. Kliininen kokemus käytöstä mäkikuisman kanssa on myös hyvin vähäistä.

Voxran käyttö yhdessä nikotiinilaastarin kanssa voi nostaa verenpainetta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Joissakin raskautta koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu äidin ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuvan bupropionialtistuksen liittyvän sikiön lisääntyneeseen todennäköisyyteen saada tiettyjä synnynnäisiä kardiovaskulaarisia epämuodostumia, erityisesti kammioväliseinäaukkoja ja vasemman ulosvirtauskanavan vikoja. Nämä löydökset eivät ole

yhdennukaisia kaikissa tutkimuksissa. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät kerro suorasta tai epäsuorasta lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3). Voxraa tulee käyttää raskauden aikana vain, jos naisen kliininen tila vaatii bupropionihoidoa ja vaihtoehtoiset hoidot eivät sovi.

### Imetys

Bupropioni ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Päätös siitä, pidättäytyykö imettämisestä vai Voxra-hoidosta on tehtävä ottaen huomioon rintaruokinnan edut vastasyntyneelle/lapselle ja Voxra-hoidon edut äidille.

### Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla bupropionin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ilmennyt todisteita hedelmällisyyden heikkenemisestä (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Kuten muutkin keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, bupropioni saattaa vaikuttaa potilaan kykyyn suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja. Potilaiden on sen vuoksi oltava varovaisia auton ajossa tai koneiden käytössä ennen kuin he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei Voxra vaikuta kielteisesti heidän suorituskykyynsä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Alla luetellaan elinkohtaisesti ja esiintyvyyden mukaan hoitokäytössä esille tulleet haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos	Tuntematon	Anemia, leukopenia ja trombositopenia
Immuunijärjestelmä*	yleinen	Yliherkkyysreaktiot kuten urtikaria
	hyvin harvinainen	Vakavammat yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien angioödeema, dyspnea/bronkospasmi ja anafylaktinen shokki.  Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden viivästyneeseen yliherkkyteen viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumisairautta.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	yleinen	Anoreksia
	melko harvinainen	Painon lasku
	hyvin harvinainen	Veren sokeriarvojen muutokset
	tuntematon	Hyponatremia
Psyykkiset haitat	hyvin yleinen	Unettomuus (ks. kohta 4.2)
	yleinen	Agitaatio, ahdistuneisuus
	melko harvinainen	Masennus (ks. kohta 4.4), sekavuus
	hyvin harvinainen	Aggressio, vihamielisyys, ärtyneisyys, levottomuus, aistiharhat, poikkeavat unet, mukaan lukien painajaiset, depersonalisaatio, harhakuvitelmat, paranoidiset ajatukset
	tuntematon	Itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen***, psykoosi, änkytys
Hermosto	hyvin yleinen	Päänsärky
	yleinen	Vapina, huimaus, makuhäiriöt
	melko harvinainen	Keskittymishäiriöt
	harvinainen	Kouristukset (ks. alla)**



	hyvin harvinainen	Dystonia, ataksia, parkinsonismi, koordinaatiohäiriöt, muistihäiriöt, parestesia, pyörtyminen
	tuntematon	Serotoniinioireyhtymä****
Silmät	yleinen	Näköhäiriö
Kuulo- ja tasapainoelin	yleinen	Tinnitus
Sydän	melko harvinainen	Takykardia
	hyvin harvinainen	Sydämentykytys
Verisuonisto	yleinen	Verenpaineen kohoaminen (joskus vakavaa), punastuminen
	hyvin harvinainen	Vasodilataatio, asentoon liittyvä verenpaineen lasku
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	Suun kuivuminen, maha/suolikanavan häiriöt kuten pahoinvointi ja oksentelu,
	yleinen	Mahakivut, ummetus
Maksa ja sappi	hyvin harvinainen	Kohonneet maksa-arvot, keltaisuus, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset*	yleinen	Ihottuma, kutina, hikoilu
	hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens Johnsonin syndrooma, psoriaasin paheneminen
	tuntematon	Paheneva systeeminen lupus erythematosus-oireyhtymä Ihon lupus erythematosus, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
Luusto, lihakset ja sidekudos	hyvin harvinainen	Nykiminen
Munuaiset ja virtsatie	hyvin harvinainen	Tihentynyt ja/tai harventunut virtsaamistarve, virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	Kuume, rintakipu, voimattomuus

\* Yliherkkyys voi ilmetä ihoreaktioina. Ks. "Immuunijärjestelmä" ja "Iho ja ihonalainen kudokset".

\*\* Kouristusten esiintyvyys on noin 0,1 % (1/1000). Yleisin kouristustyyppi on yleistynyt tooniklooninen kouristus. Tämän tyyppinen kouristus voi joskus johtaa postiktaliseen sekavuuteen tai muistihäiriöihin. (Ks. kohta 4.4).

\*\*\* Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on raportoitu bupropionihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

\*\*\*\* Serotoniinioireyhtymä voi esiintyä bupropionin ja serotoninergisen lääkevalmisteen, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) yhteisvaikutuksesta (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostusraportteja on yli 10-kertaisista annoksista hoitoannokseen verrattuna. Haittavaikutuksissa mainittujen oireiden lisäksi yliannostukseen on liittynyt väsymystä, tajuttomuutta ja/tai EKG-muutoksia, kuten johtumishäiriöitä (mukaan lukien QRS:n piteneminen), arytmioita ja takykardiaa. QTc-ajan pidentymistä on myös raportoitu, mutta yleensä yhdessä QRS:n pidentymisen ja tihentyneen sykkeen kanssa. Vaikka useimmat potilaat toipuivat ilman seuraamuksia, joitakin bupropioniin liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu harvoin. Näihin on liittynyt suuri lääkkeen yliannostus. Myös serotoniinioreyhtymää on raportoitu.

Hoito: Sairaalahoidoa suositellaan, mikäli potilas on ottanut yliannoksen. EKG:tä ja vitaalinelintoimintoja pitää tarkkailla.

Varmista, että hengitystiet ovat auki ja että hapensaanti ja hengitys on riittävää. Lääkehiiltä suositellaan. Bupropionille ei ole tunnettua vasta-ainetta. Muu hoito kliinisen tilan mukaisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut masennuslääkkeet, ATC-koodi: N06 AX12

#### Vaikutusmekanismi

Bupropioni on selektiivinen katekoliamiinien (noradrenaliini ja dopamiini) neuronaalisen takaisinoton estäjä ja sillä on vain vähän vaikutusta indolamiinien (serotoniini) takaisinottoon eikä se estä kumpaakaan monoamiinioksidaasia.

Bupropionin antidepressiivisen vaikutuksen mekanismeja ei tunneta. Oletetaan kuitenkin, että vaikutus tapahtuu noradrenergisten ja/tai dopaminergisten mekanismien välityksellä.

#### Kliininen teho

Bupropionin antidepressiivistä vaikutusta tutkittiin kliinisessä ohjelmassa, jossa oli kaikkiaan 1155 Voxra-potilasta ja 1868 Wellbutrin SR-potilasta, joilla oli vakava masennus. Seitsemässä tutkimuksessa tutkittiin Voxran tehoa: Näistä kolme tehtiin EU:ssa, annos korkeintaan 300 mg/vrk ja neljä USA:ssa käyttäen joustavaa annostusta, annoksen ollessa enimmillään 450 mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annosteltava Voxra ja kahdesti vuorokaudessa annosteltava SR-muoto ovat bioekvivalenteja, joten yhdeksän Wellbutrin SR- valmistella tehdyn vakavaa masennusta koskevan tutkimuksen katsotaan myös tukevan Voxraa.

Voxra oli tilastollisesti parempi kuin plasebo mitattaessa paranemista Montgomery-Åsberg masennuksenarviointiaasteikon (MADRS) kokonaistuloksella toisessa kahdesta samanlaisesta tutkimuksesta, joissa käytettiin annoksia 150 - 300 mg. Vaste ja remissioon päässeiden määrä olivat myös tilastollisesti parempia Voxralla verrattuna plaseboon. Kolmannessa tutkimuksessa, joka tehtiin iäkkäillä potilailla, ei saavutettu tilastollista paremmuutta plaseboon verrattuna primaarimuuttujassa (MADRS, LOCF-analyysi), vaikka toissijaisessa analyysissä (havaittujen tapausten OC-analyysi) vaikutukset olivat tilastollisesti merkitseviä.

Ensisijaisessa päätetapahtumassa nähtiin merkitsevä hyöty kahdessa USA:ssa suoritetusta neljästä Voxra-tutkimuksesta (annos 300 - 450 mg). Näistä kahdesta positiivisesta tutkimuksesta yksi oli plasebokontrolloitu tutkimus ja toinen toiseen vaikuttavaan aineeseen vertaileva tutkimus potilailla, joilla oli vakava masennus.

Relapsin estotutkimuksessa potilaat, jotka saivat vasteen kahdeksan viikon avoimesta Wellbutrin SR (300 mg/vrk) akuuttihoitosta, satunnaistettiin saamaan joko Wellbutrin SR:ää tai plaseboa vielä 44 viikon ajaksi. Wellbutrin SR oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo ( $p < 0,05$ )

päämuuttujassa. Vaikutus säilyi 44 viikon kaksoissokkoutetun seuranta-ajan 64 %:lla Wellbutrin SR -potilaista ja 48 %:lla plaseboa saaneista potilaista.

### Kliininen turvallisuus

Kansainvälisessä Pregnancy Registry:stä on prospektiivisesti havaittu synnynnäisten sydänvikojen osuuden olleen 9/675 (1.3 %) niissä raskauksissa, joissa bupropionille altistuminen tapahtui raskauden ensimmäisellä kolmanneksella.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa oli yli tuhat altistusta bupropionille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, bupropionille altistuneilla ei ollut enempää synnynnäisiä epämuodostumia tai kardiovaskulaarisia epämuodostumia kuin muita masennuslääkkeitä saaneilla.

Retrospektiivisessä analyysissä, jossa käytettiin National Birth Defects Prevention Study:sta saatuja tietoja, havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys vastasyntyneiden vasemman ulosvirtauskanavan vikojen ilmenemisen ja äidin raportoiman varhaisraskauden aikaisen bupropionin käytön kanssa. Äidin raskaudenaikaisella bupropionin käytöllä ei havaittu yhteyttä muun tyyppisiin sydänvikoihin, eikä yhteyttä havaittu tarkastellessa kaikkia sydänvikoja yhtenä ryhmänä.

Slone Epidemiology Center Birth Defects Study:n aineiston lisäanalyysissä äidin bupropionin käytön ei havaittu lisäävän vasemman ulosvirtauskanavan sydänvikoja tilastollisesti merkitsevästi. Bupropionin käytöllä havaittiin kuitenkin tilastollisesti merkitsevä yhteys kammioväliseinäaukkoihin, kun bupropionia oli käytetty ainoana lääkkeenä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, säädellyn vapautumisen bupropionitableteilla (450 mg/vrk) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta QTcF-intervalliin verrattuna plaseboon 14 päivän vakaaseen tilaan annostelun jälkeen.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Kerran päivässä tapahtuneen 300 mg bupropionihydrokloridin suun kautta säädellysti vapauttavan tabletin annostelun jälkeen terveillä vapaaehtoisilla bupropionin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) 160 ng/ml todettiin noin 5 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa hydroksibupropionin  $C_{max}$  on noin 3 kertaa korkeampi kuin bupropionin ja AUC noin 14 kertaa suurempi. Vakaassa tilassa treohydrobupropionin  $C_{max}$  on sama kuin bupropionin ja AUC on noin viisinkertainen; plasman erytrohydrobupropionipitoisuudet ovat verrattavissa bupropionipitoisuuksiin. Hydroksibupropionin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 7 tunnissa, treohydrobupropionin ja erytrohydrobupropionin 8 tunnissa. Bupropionin ja sen aktiivisten metaboliittien hydroksibupropionin ja treohydrobupropionin AUC kasvaa ja  $C_{max}$  nousee annosriippuvaisesti annosvälillä 50 - 200 mg yksittäisen annoksen ottamisen jälkeen ja annosvälillä 300 - 450 mg jatkuvalla annostuksella.

Bupropionin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta; tiedot erittymisestä virtsaan osoittavat kuitenkin, että vähintään 87 % bupropioniannoksesta imeytyy.

Bupropionin imeytyminen säädellysti vapauttavista tableteista ei muutu merkittävästi, jos ne otetaan samanaikaisesti ruuan kanssa.

### Jakautuminen

Bupropioni jakautuu laajalti, sen näennäinen jakautumistilavuus on noin 2000 l.

Bupropioni, hydroksibupropioni ja treohydrobupropioni sitoutuvat kohtalaisesti plasman proteiineihin (84 %, 77 % ja 42 %).

Bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Eläinkokeet osoittavat, että bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit läpäisevät veri-aivoesteen ja istukan. PET-tutkimukset terveille vapaaehtoisille osoittavat, että bupropioni pääsee keskushermostoon ja sitoutuu striataaliseen dopamiinin takaisinoton kuljettajaproteiiniin (noin 25 %:sesti annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa)

### Biotransformaatio

Bupropioni metaboloituu ihmisessä lähes kokonaan. Plasmasta on tunnistettu kolme farmakologisesti aktiivista metaboliittia: hydroksibupropioni ja sen aminoalkoholi-isomeerit, treohydrobupropioni ja erythrohydrobupropioni. Näillä voi olla kliinistä merkitystä, koska niiden pitoisuudet plasmassa ovat joko yhtä korkeita tai korkeampia kuin bupropionin. Aktiiviset metaboliitit metaboloituvat edelleen inaktiivisiksi metaboliiteiksi (joista joitakin ei ole täysin kartoitettu, ja voivat olla konjugaatteja) ja erittyvät virtsaan.

*In vitro* -tutkimukset osoittavat, että bupropioni metaboloituu tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi hydroksibupropioniksi pääasiassa CYP2B6:n välityksellä, kun taas CYP1A2:lla, 2A6:lla, 2C9:llä, 3A4:llä ja 2E1:llä on vähemmän merkitystä. Treohydrobupropionin muodostumiseen taas liittyy karbonyylin vähenemistä, mutta ei sytokromi P450:n vaikutusta. (Ks. kohta 4.5).

Treohydrobupropionin ja erythrohydrobupropionin kykyä estää sytokromi P450:ä ei ole tutkittu.

Bupropioni ja hydroksibupropioni estävät CYP2D6-isoentsyymejä melko heikosti,  $K_i$ -arvot ovat 21 ja 13,3  $\mu\text{M}$  (Ks. kohta 4.5).

Bupropionin on osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa eläimillä subkroonisessa käytössä. Ihmisillä, vapaaehtoisilla tai potilailla, jotka ovat saaneet suositeltuja annoksia bupropionihydrokloridia 10 - 45 vuorokauden ajan, ei ole havaittu bupropionin tai hydroksibupropionin entsyymaattista induktiota.

### Eliminaatio

Kun ihmisille annettiin 200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropionia, 87 % radioaktiivisesta annoksesta mitattiin virtsasta ja 10 % ulosteista. Vain 0,5 % annoksesta erittyi muuttumattomana, mikä sopii yhteen sen kanssa, että bupropionin tiedetään metaboloituvan suurelta osaltaan. Alle 10 % tästä  $^{14}\text{C}$ -annoksesta mitattiin virtsasta aktiivina metaboliitteina.

Oraalisesti otetun bupropionin keskimääräinen puhdistuma on noin 200 l/h ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika noin 20 tuntia.

Hydroksibupropionin eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Treohydrobupropionin ja erythrohydrobupropionin eliminaation puoliintumisaikat ovat pitempiä (37 t ja 33 t). Niiden vakaan tilan AUC-arvot ovat 8- ja 1,6-kertaisia verrattuna bupropioniin. Bupropionilla ja sen metaboliiteilla saavutetaan vakaa tila 8 vuorokaudessa.

Säädellysti vapauttavan tabletin liukenematon kuori voi kulkeutua muuttumattomana suoliston läpi ja poistua ulosteessa.

### Erityisryhmät:

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

Bupropionin ja sen tärkeimpien metaboliittien eliminaatio voi olla hitaampaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Rajallinen tieto potilaista, joilla on loppuvaiheen tai kohtalaisesta vakavaan munuaisten vajaatoiminta, osoittaa, että altistus bupropionille ja/tai sen metaboliiteille oli näillä potilailla suurempaa (ks. kohta 4.4).

#### **Maksan vajaatoiminta**

Bupropionin ja sen aktiivisten metaboliittien farmakokinetiikka eivät olleet tilastollisesti erilaisia potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen kirroosi verrattuna terveisiin vapaaehtoihin, vaikkakin potilaiden mittaustuloksissa todettiin muita suurempaa vaihtelua potilaasta toiseen. (Ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla on vakava maksakirroosi, bupropionin  $C_{max}$  oli huomattavasti korkeampi ja AUC suurempi (keskimääräiset erot olivat noin 70% ja 3-kertaisia) ja vaihtelu oli suurempaa kuin terveillä vapaaehtoisilla; keskimääräinen puoliintumisaika oli myös pitempi (noin 40 %). Hydroksibupropionin keskimääräinen  $C_{max}$  oli alempi (noin 70 %), keskimääräinen AUC oli yleensä suurempi (noin 30 %), keskimääräinen  $T_{max}$  oli myöhempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi (noin 4-kertainen) verrattuna terveisiin vapaaehtoihin. Treohydrobupropionin ja ertyrohydrobupropionin kohdalla keskimääräinen  $C_{max}$  oli yleensä alhaisempi (noin 30%), keskimääräinen AUC korkeampi (noin 50 %), keskimääräinen  $T_{max}$  oli myöhäisempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi (noin 2-kertainen) kuin terveillä vapaaehtoisilla. (Ks. kohta 4.3.).

## **Iäkkäät**

Iäkkäillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia.

Yksittäisannostutkimuksessa bupropionin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka vanhoilla potilailla ei poikennut nuorempien aikuisten farmakokinetiikasta. Toisen tutkimuksen (sekä yksittäisannoksia että toistuvia annoksia) tulokset viittasivat siihen, että bupropioni ja sen metaboliitit voivat kumuloitua vanhemmilla potilailla nuoria enemmän. Kliinisessä käytössä ei ole havaittu vanhojen ja nuorten potilaiden välillä eroa siedettävyydessä, mutta ei voida poissulkea, etteivätkö iäkkäät potilaat voisi olla herkempiä. (Ks. kohta 4.4.).

## **Bupropionin liuke neminen alkoholiin *in vitro***

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että korkeissa alkoholipitoisuuksissa (enimmillään 40 %), bupropionia vapautuu säädellysti vapauttavasta tablettista nopeammin (enintään 20 % 2 tunnissa) (ks. kohta 4.5).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa rotat altistuivat ihmiselle suositeltua enimmäisannosta vastaaville annoksille (perustuen systeemialtistustietoihin), ei paljastunut hedelmällisyyteen, raskauteen tai sikiön kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ilmeni ainoastaan pieni muutos luustomuutosten yleisyydessä (yleisten rintakehän lisäkylliluiden anatomisten muutosten sekä sormi- tai varvasluiden luutumisviivästymien ilmaantuvuuden lisääntyminen) annoksen ollessa enimmillään 7 kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruinen perustuen  $mg/m^2$  annostelukäytäntöön (systeemialtistustieto ei ole saatavilla). Lisäksi tutkimuksessa raportoitiin kanin sikiön painon lasku, kun annos oli tiineenä olevalle naaraalle toksinen

Bupropioni, moninkertaisina annoksina verrattuna ihmisen terapeuttisiin annoksiin, sai eläinkokeissa aikaan annosriippuvaisesti mm. seuraavia oireita: ataksiaa ja kouristuksia rotilla ja yleistä heikkoutta, vapinaa ja pahoinvointia koirilla ja lisääntynyttä kuolleisuutta molemmilla lajeilla. Koska eläimillä tapahtuu sellaista entsyymaattista induktiota, jota ihmisillä ei tapahdu, nämä systeemiset altistukset olivat samanlaisia kuin ihmisen systeeminen altistuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla.

Maksamuutoksia on havaittu eläinkokeissa, mutta nämä ovat seurausta maksaentsyymien induktiosta. Suositelluilla annoksilla ihmisillä, bupropioni ei indusoi omaa metaboliaansa. Tämä viittaa siihen, että laboratorioeläimillä havaituilla maksavaikutuksilla on vain vähän merkitystä arvioitaessa bupropionia ja siihen liittyviä riskejä.

Genotoksisuustiedot osoittavat, että bupropioni on heikko bakteerimutageeni, mutta ei mutageeni nisäkässoluille, ja sen vuoksi sitä ei pidetä ihmiselle genotoksisena aineena. Hiiri- ja rottakokeet vahvistavat, ettei bupropioni ole karsinogeeninen näille lajeille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin:

polyvinyylialkoholi  
glyseryylidibehenaatti

#### Kalvopäällyys:

Sisempi kerros:	Päällimmäinen kerros:
etyyliselluloosa	makrogoli 1450
povidoni K-90	metakryylihapon etyyliakrylaattikopolymeeridispersio (Eudragit L30 D-55)
makrogoli 1450	silikonidioksidi
	trietyylisitraatti

#### Painoväri:

Musta painoväri (Opacode S-1-17823).

Opacode S-1-17823 sisältää sellakkakiillettä ~45% (20% esteröitynä), mustaa rautaoksidia (E172) ja ammoniumhydroksidi 28%.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-muovipurkki, jossa on hiili/silikageeli kuivauskanisteri ja lapsiturvallinen turvakorkki, jossa on myös suojakalvo.

150 mg: 7, 30, 90 ja 90 (3 x 30) tablettia

300 mg: 7, 30, 90 ja 90 (3 x 30) tablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, Porkkalankatu 20 A, 00180 Helsinki

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

150 mg: 27987

300 mg: 27988

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.1.2010/22.12.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.5.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voxra 150 mg tablett med modifierad frisättning

Voxra 300 mg tablett med modifierad frisättning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller bupropionhydroklorid 150 mg eller 300 mg.  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

150 mg tablett: gräddvit till blekgul rund tablett märkt "GS 5FV 150" med svart bläck på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

300 mg tablett: gräddvit till blekgul rund tablett märkt "GS 5YZ 300" med svart bläck på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Voxra är indicerat för behandling av egentlig depression.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

#### **Vuxna**

Den rekommenderade startdosen är 150 mg en gång per dag. En optimal dos har inte fastställts i kliniska studier. Om ingen förbättring observeras efter 4 veckors behandling med 150 mg kan dosen ökas till 300 mg en gång per dag. Det bör vara ett intervall om minst 24 timmar mellan två på varandra följande doser.

Insättande effekt av bupropion har noterats 14 dagar efter påbörjad behandling. I likhet med andra antidepressiva läkemedel kan full antidepressiv effekt inte påvisas förrän efter flera veckors behandling.

Patienter med depression bör behandlas under en tillräckligt lång period om minst 6 månader för att säkerställa symtomfrihet.

Sömnsvårigheter är en vanlig biverkning som ofta är övergående och kan reduceras genom att undvika tablettintag i samband med sänggående (under förutsättning att intervallet mellan doserna är minst 24 timmar).



## **Pediatrisk population**

Voxra är inte indicerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4). Säkerhet och effekt för Voxra hos patienter under 18 år har inte fastställts.

## **Äldre**

Effekt har inte entydigt visats hos äldre. I en klinisk prövning har äldre patienter följt samma dosregim som för vuxna (se Användning hos vuxna). Det kan inte uteslutas att vissa äldre kan vara känsligare .

## **Nedsatt leverfunktion**

Voxra ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). På grund av ökad variabilitet i farmakokinetiken hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen hos dessa patienter 150 mg en gång per dag.

## **Nedsatt njurfunktion**

Den rekommenderade dosen hos dessa patienter är 150 mg en gång per dag eftersom bupropion och dess aktiva metabolit ackumuleras i högre grad hos dessa patienter än normalt (se avsnitt 4.4).

## Administreringssätt

Voxra tabletter ska sväljas hela. Tabletterna ska inte delas, krossas eller tuggas eftersom det kan leda till en ökad risk för biverkningar, inklusive krampanfall.

Voxra tabletter kan intas med eller utan föda.

## **Utsättning av behandling**

Trots att utsättningsreaktioner (mätt som spontant rapporterade händelser snarare än med skattningsskalor) inte har observerats i kliniska prövningar med Voxra kan en nedtrappningsperiod övervägas. Bupropion är en selektiv hämmare av det neuronala återupptaget av katekolaminer och en reboundeffekt eller utsättningsreaktioner kan inte uteslutas.

## **4.3 Kontraindikationer**

Voxra är kontraindicerat

- patienter med överkänslighet mot bupropion eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter som använder något annat läkemedel innehållande bupropion eftersom förekomsten av krampanfall är dosberoende och för att undvika överdosering
- hos patienter som har eller tidigare (även enstaka) krampanfall i anamnesen.
- hos patienter med känd tumör i centrala nervsystemet.
- hos patienter där plötsligt avbrytande av pågående läkemedelsbehandling (särskilt bensodiazepiner eller bensodiazepinbesläktade läkemedel) eller av alkoholmissbruk kan tänkas öka risken för krampanfall.
- hos patienter med svår levercirros.
- hos patienter som har eller tidigare har fått diagnosen bulimi eller anorexia nervosa.

Samtidig användning av Voxra och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) är kontraindicerad. Det ska vara ett intervall på minst 14 dagar mellan utsättande av en irreversibel MAO-hämmare och start av behandling med Voxra. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Krampanfall

Den rekommenderade dosen av bupropion tabletter ska inte överskridas eftersom det finns en dosberoende risk för krampanfall med bupropion. Den totala incidensen av krampanfall med bupropion tabletter var i kliniska prövningar, med doser upp till 450 mg/dygn, ungefär 0,1 %.

Det föreligger en ökad risk för krampanfall vid användning av Voxra i närvaro av predisponerande riskfaktorer som sänker kramptröskeln. Voxra bör därför användas med försiktighet hos patienter med en eller flera riskfaktorer som predisponerar för en sänkt kramptröskel.

Alla patienter ska undersökas med avseende på predisponerande riskfaktorer som innefattar:

- samtidig användning av läkemedel med kända kramptröskelsänkande egenskaper (t.ex. antipsykotika, antidepressiva, antimalariamedel, tramadol, teofyllin, systemiska steroider, kinoloner och sederande antihistaminer)
- alkoholmissbruk (se även avsnitt 4.3)
- tidigare skallskada
- diabetes som behandlas med blodsockersänkande läkemedel eller insulin
- användning av centralstimulerande eller aptitnedsättande medel.

Voxra ska utsättas och inte återinsättas hos patienter som får krampanfall under behandlingen.

#### Interaktioner (se avsnitt 4.5)

På grund av farmakokinetiska interaktioner kan plasmanivåer av bupropion eller dess metaboliter förändras vilket kan leda till en ökad risk för biverkningar (t.ex. muntorrhet, sömnsvårigheter, krampanfall). Av den anledningen är det viktigt att iaktta försiktighet när bupropion ges tillsammans med läkemedel som kan inducera eller hämma metabolismen av bupropion.

Bupropion hämmar metabolism via cytokrom P450 2D6. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av läkemedel som metaboliseras via detta enzym.

I litteraturen har det visat sig att läkemedel som hämmar CYP2D6 kan leda till minskade koncentrationer av endoxifen som är den aktiva metaboliten av tamoxifen. Därför ska användning av bupropion, som är en hämmare av CYP2D6, om möjligt undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

#### Neuropsykiatri

##### ***Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring***

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självsador och suicid (händelser relaterade till suicid). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras extra noga under behandlingen.

En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidal beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidal beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) ska uppmanas att vara observanta på tecken på klinisk försämring, suicidal beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppstår.

Man bör vara medveten om att uppkomsten av vissa neuropsykiatriska symtom antingen kan vara relaterad till underliggande sjukdomstillstånd eller till läkemedelsbehandlingen (se nedan under ”Neuropsykiatriska symtom inkluderande mani och bipolär sjukdom” samt avsnitt 4.8).

Byte av behandlingsregim, inklusive eventuell utsättning av läkemedlet, ska övervägas hos patienter som uppvisar suicidala tankar eller beteende, speciellt om dessa symtom är allvarliga, uppkommer hastigt eller om de inte förekom i patientens symtombild från början.

### ***Neuropsykiatriska symtom inkluderande mani och bipolär sjukdom***

Neuropsykiatriska symtom har rapporterats (se avsnitt 4.8). I synnerhet har psykotisk och manisk symtomatologi observerats främst hos patienter med tidigare känd psykiatrisk sjukdom. Dessutom kan en egentlig depressiv episod vara det initiala kännetecknet av bipolär sjukdom. Det är allmänt vedertaget (om än ej bevisat genom kontrollerade studier) att behandling av en sådan depressiv episod med enbart ett antidepressivt läkemedel kan öka risken för att utlösa mani/hypomani hos patienter med riskfaktorer för bipolär sjukdom. Begränsade kliniska data vid användning av bupropion i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel hos patienter med anamnes på bipolär sjukdom tyder på en låg förekomst av övergång till mani. Före påbörjad behandling med ett antidepressivt läkemedel bör patienter undersökas i tillräcklig omfattning för att kunna avgöra om de har riskfaktorer för bipolär sjukdom. Sådan undersökning ska innefatta detaljerad psykiatrisk anamnes, inklusive familjeanamnes avseende suicid, bipolär sjukdom och depression.

Data från djurstudier antyder en missbrukspotential. Studier av beroenderisk hos människa, liksom omfattande klinisk erfarenhet, visar emellertid att bupropion har låg missbrukspotential.

Klinisk erfarenhet av bupropion hos patienter som behandlas med elektrokonvulsiv terapi (ECT) är begränsad. Försiktighet ska iaktas hos patienter som behandlas med ECT under samtidig behandling med bupropion.

#### Överkänslighet

Behandling med Voxra ska avbrytas omedelbart om patienten får överkänslighetsreaktioner under behandlingen. Behandlande läkare bör vara medvetna om att symtomen kan progrediera eller återkomma efter att Voxra behandlingen avslutats och bör se till att symptomatisk behandling ges under tillräckligt lång tid (minst en vecka). Typiska symtom inkluderar hudutslag, klåda, urtikaria eller bröstsmärtor, men mer allvarliga reaktioner inkluderande angioödem, dyspné/bronkospasm, anafylaktisk chock, erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom kan förekomma. Ledsmärtor, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom tydande på sent insättande överkänslighet (se avsnitt 4.8). Efter utsättande av bupropion och påbörjad behandling med antihistamin eller kortikosteroider förbättrades symtomen hos flertalet patienter och upphörde helt efter en tid.

#### Kardiovaskulära sjukdomar

Klinisk erfarenhet beträffande användning av bupropion för depressionsbehandling hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar är begränsad. Försiktighet ska iaktas vid användning hos dessa patienter. Bupropion tolererades dock väl i studier av rökavvänjning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 5.1).

#### ***Blodtryck***

Inga signifikanta blodtryckshöjningar har påvisats vid behandling med bupropion hos icke-deprimerade patienter med hypertoni i stadium I. I klinisk användning har hypertension, som i vissa fall kan vara allvarlig (se avsnitt 4.8) och kräva akut behandling, dock rapporterats hos patienter som använder bupropion. Detta har observerats hos patienter med eller utan befintlig hypertoni.

Blodtrycket bör mätas vid början av behandlingen och följas upp regelbundet, speciellt hos patienter med befintlig hypertoni. Om en kliniskt signifikant blodtrycksförhöjning observeras bör man överväga att avbryta behandlingen.

Samtidig användning av bupropion och nikotinplåster kan resultera i blodtryckshöjningar.

#### Brugadas syndrom

Bupropion kan demaskera Brugadas syndrom, en sällsynt ärftlig sjukdom i hjärtats natriumkanal med karakteristiska EKG-förändringar (ST-segmentförhöjning och T-vågsavvikelser i de högra prekordiala avledningarna), vilket kan leda till hjärtstillestånd och/eller plötslig död. Försiktighet tillråds hos patienter med Brugadas syndrom eller riskfaktorer som familjehistoria av hjärtstillestånd eller plötslig död.

#### Speciella patientgrupper

*Pediatrisk population* - Behandling med antidepressiva läkemedel är associerad med självmordstankar och självmordsbeteende hos barn och ungdomar med egentlig depression och andra psykiska sjukdomar.

*Patienter med nedsatt leverfunktion* - Bupropion metaboliseras i stor utsträckning via levern till aktiva metaboliter, vilka i sin tur metaboliseras vidare. Inga statistiskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för bupropion har observerats hos patienter med lindrig till måttlig levercirros jämfört med friska försökspersoner, men plasmanivåer av bupropion visade en större variabilitet mellan enskilda patienter. Av denna anledning ska Voxra användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Samtliga patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noga avseende eventuella biverkningar (t.ex. sömnsvårigheter, muntorrhet, krampanfall), som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter.

*Patienter med nedsatt njurfunktion* - Bupropion utsöndras huvudsakligen i urinen som metaboliter. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan därför bupropion och dess aktiva metaboliter ackumuleras i större utsträckning än normalt. Patienten ska övervakas noga avseende eventuella biverkningar (t.ex. sömnsvårigheter, muntorrhet, krampanfall), som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter (se avsnitt 4.2).

*Äldre* - Effekten har visats vara tvetydig hos äldre personer. I en klinisk prövning följde äldre personer samma dosregim som för vuxna (se avsnitt 4.2 Användning hos vuxna och 5.2). Större känslighet hos vissa äldre individer kan inte uteslutas.

#### Påverkan på urintester

Eftersom bupropion har en amfetamin-liknande kemisk struktur, kan det störa analysen av ett antal snabbtester av droger i urin, vilket kan resultera i falska positiva värden, särskilt för amfetamin. Ett positivt resultat ska därför vanligtvis bekräftas med en mer specifik metod.

#### Olämpliga administreringsvägar

Voxra är endast avsett för oral användning. Inhalation av krossade tabletter eller injicering av upplöst bupropion har rapporterats och kan leda till en snabb frisättning, snabbare absorption och en potentiell överdos. Kramper och/eller dödsfall har rapporterats när bupropion har administrerats intra-nasalt eller via parenteral injektion.

#### Serotonergt syndrom

Efter godkännandet för försäljning har det förekommit rapporter om serotonergt syndrom. Detta är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppkomma när Voxra används samtidigt med ett serotonergt

preparat som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med andra serotonerga preparat är kliniskt motiverad rekommenderas en noggrann övervakning av patienten, speciellt vid behandlingsstart och vid dosökning.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mental status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi) neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflex, bristande koordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkning, diarré). Om serotonergt syndrom misstänks ska en dosreducering eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens allvarlighet.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom hämmare av MAO-A och MAO-B förstärker de katekolaminerga effekterna, men genom en annan mekanism än bupropion, är samtidig användning av Voxra och MAO-hämmare kontraindicerad (se avsnitt 4.3) då det finns en ökad risk för biverkningar vid samtidig administrering. Minst 14 dagar ska förflyta mellan utsättning av irreversibla MAO-hämmare och behandlingsstart med Voxra. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

##### Effekten av bupropion på andra läkemedel

Bupropion och dess huvudmetabolit, hydroxibupropion, hämmar CYP2D6, även om bupropion inte metaboliseras via CYP2D6. Samtidig administrering av bupropion och desipramin till friska försökspersoner, som var kända snabba CYP2D6 isoenzym metaboliserare, resulterade i stora (2 till 5 gånger) ökning av  $C_{max}$  och AUC för desipramin. Hämmningen av CYP2D6 kvarstod i åtminstone 7 dagar efter den sista dosen av bupropion.

Samtidig behandling med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som till övervägande del metaboliseras via CYP2D6 ska inledas på den lägsta nivån inom doseringsintervallet för det samtidigt givna läkemedlet. Sådana läkemedel inkluderar vissa antidepressiva (t.ex. desipramin, imipramin), antipsykotika (t.ex. risperidon, tioridazin), beta-blockerare (t.ex. metoprolol), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och typ 1C antiarytmika (t.ex. propafenon, flekainid). Om Voxra läggs till en redan pågående behandling med ett sådant läkemedel, bör behovet av dossänkning av det andra läkemedlet övervägas. I dessa fall ska den förväntade nyttan av behandling med Voxra noggrant övervägas i jämförelse med de potentiella riskerna.

Efter godkännandet för försäljning har det förekommit rapporter om serotonergt syndrom. Detta är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppkomma när Voxra används samtidigt med ett serotonergt preparat som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kräver metabolisk aktivering av CYP2D6 för att vara effektiva (t.ex. tamoxifen), kan få minskad effekt vid samtidig administrering av hämmare av CYP2D6, t.ex. bupropion (se avsnitt 4.4).

Även om citalopram (ett SSRI) primärt inte metaboliseras via CYP2D6, gav bupropion i en studie förhöjning av  $C_{max}$  och AUC för citalopram med 30 % respektive 40 %.

Samadministrering av digoxin med bupropion kan minska digoxin-nivåerna. Digoxin AUC 0-24 h minskade och njurclearance ökade hos friska frivilliga, baserat på en korsvis jämförande studie. Läkare ska vara medvetna om att digoxin-nivåerna kan öka i samband med att behandlingen med bupropion avslutas och patienten därför ska övervakas för eventuell digoxintoxicitet.

##### Effekten av andra läkemedel på bupropion

Bupropion metaboliseras till sin aktiva huvudmetabolit hydroxibupropion primärt via cytokrom P450 CYP2B6 (se avsnitt 5.2). Samtidig användning av läkemedel som kan påverka metabolismen av bupropion via isoenzymet CYP2B6 (t.ex. CYP2B6-substrat: cyklofosamid, ifosamid och CYP2B6-hämmare: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) kan resultera i höjda plasmanivåer av bupropion och

sänkta nivåer av den aktiva metaboliten hydroxibupropion. De kliniska konsekvenserna av hämningen av metabolismen av bupropion via CYP2B6 och åtföljande förändringar av kvoten mellan bupropion och hydroxibupropion är för närvarande inte kända.

Eftersom bupropion metaboliseras i stor utsträckning tillråds försiktighet när bupropion administreras samtidigt med läkemedel som är kända inducerare (t ex karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz) eller hämmare (t ex valproat) av metabolism, eftersom sådana kan påverka dess kliniska effekt och säkerhet.

I en serie av studier med friska försökspersoner reducerade ritonavir (100 mg två gånger dagligen eller 600 mg två gånger dagligen) eller ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg två gånger dagligen exponeringen för bupropion och dess främsta metaboliter på ett dosberoende sätt med ungefär 20 till 80 % (se avsnitt 5.2). På samma sätt minskade efavirenz, 600 mg en gång dagligen i två veckor, exponeringen av bupropion med ungefär 55 % hos friska frivilliga. De kliniska konsekvenserna av den minskade exponeringen är oklara men kan inkludera minskad effekt av behandlingen av egentlig depression. Patienter som får något av dessa läkemedel tillsammans med bupropion kan behöva ökade doser av bupropion men den högsta rekommenderade bupropiondosen ska inte överskridas.

### Andra interaktioner

Insättande av Voxra till patienter som använder antingen levodopa eller amantadin samtidigt bör ske med försiktighet. Begränsade kliniska data tyder på en högre incidens av biverkningar (t ex illamående, kräkningar och neuropsykiatriska händelser (se avsnitt 4.8) hos patienter som använder bupropion samtidigt med antingen levodopa eller amantadin.

Trots att kliniska data inte har påvisat någon farmakokinetisk interaktion mellan bupropion och alkohol har sällsynta rapporter av neuropsykiatriska biverkningar eller minskad tolerans för alkohol rapporterats under behandling med bupropion. Alkoholintaget ska därför minimeras eller undvikas under behandlingen med Voxra.

Farmakokinetiska studier vid samtidig användning av bupropion och bensodiazepiner saknas. Baserat på metabolism *in vitro* saknas grunder för sådan interaktion. Efter samtidig tillförsel av bupropion och diazepam hos friska frivilliga sågs mindre sedering än efter tillförsel av enbart diazepam.

Det finns ingen systematisk utvärdering av bupropion i kombination med antidepressiva läkemedel (utöver desipramin och citalopram), bensodiazepiner (utöver diazepam) eller neuroleptika. Klinisk erfarenhet med johannesört är också begränsad.

Samtidig användning av Voxra och nikotinplåster kan resultera i blodtrycksförhöjning.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Några epidemiologiska studier på graviteter efter moderns exponering för bupropion under den första trimestern, har rapporterat ett samband med ökad risk för vissa medfödda kardiovaskulära missbildningar hos fostret, speciellt ventrikelseptumdefekter och defekt i hjärtats vänstra utflöde. Dessa resultat är inte konsekventa mellan studierna. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Voxra ska inte användas under graviditet såvida inte det kliniska tillståndet för kvinnan kräver behandling med bupropion och alternativa behandlingar inte är möjliga.

### Amning

Bupropion och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Ett beslut om huruvida modern bör avstå från att amma eller avstå från behandling med Voxra bör tas med hänsyn till fördelarna med amning för den nyfödde/barnet och fördelarna med Voxra-behandling för modern.

## Fertilitet

Det finns inga data om effekten av bupropion på mänsklig fertilitet. En reproduktiv studie på råttor visade inga tecken på nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I likhet med andra läkemedel som påverkar CNS, kan bupropion påverka förmågan att utföra uppgifter som kräver omdöme eller motoriska och kognitiva färdigheter. Patienter bör vara försiktiga med att framföra fordon eller använda maskiner innan de försäkrat sig om att Voxra tabletter inte påverkar deras förmåga negativt.

### 4.8 Biverkningar

Nedanstående lista ger information om biverkningar som identifierats vid klinisk användning, indelade efter incidens och organsystem.

Biverkningarna redovisas under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning; mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Blod och lymfsystemet</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>	<i>Anemi, leukopeni och trombocytopeni.</i>
<i>Immunsystemet*</i>	<i>vanliga</i>	Överkänslighetsreaktioner såsom urticaria.
	<i>mycket sällsynta</i>	Svårare överkänslighetsreaktioner som angioödem, dyspné/bronkospasm och anafylaktisk chock.  Artralgi, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom som tyder på en fördröjd överkänslighetsreaktion. Denna symtombild kan likna serumsjuka.
<i>Metabolism och nutrition</i>	<i>vanliga</i>	Anorexi
	<i>mindre vanliga</i>	Viktförlust
	<i>mycket sällsynta</i>	Blodsockerrubbningar.
	<i>ingen känd frekvens</i>	Hyponatremi.
<i>Psykiska störningar</i>	<i>mycket vanliga</i>	Sömnsvårigheter (se avsnitt 4.2).
	<i>vanliga</i>	Agitation, ångest
	<i>mindre vanliga</i>	Depression (se avsnitt 4.4 ), konfusion.
	<i>mycket sällsynta</i>	Aggression, fientlighet, irritabilitet, rastlöshet, hallucinationer, onormala drömmar inklusive mardrömmar, depersonalisation, vanföreställningar, paranoidea tankar.
	<i>ingen känd frekvens</i>	Suicidtankar och suicidalt beteende***, psykos, dysfemi.
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	<i>mycket vanliga</i>	Huvudvärk
	<i>vanliga</i>	Tremor, yrsel, smakförändringar
	<i>mindre vanliga</i>	Koncentrationssvårigheter
	<i>sällsynta</i>	Krampanfall (se nedan)**
	<i>mycket sällsynta</i>	Dystoni, ataxi, Parkinsonism, koordinationssvårigheter, minnesstörningar, parestesier, synkope

	<i>ingen känd frekvens</i>	Serotonergt syndrom****
<i>Ögon</i>	<i>vanliga</i>	Synstörningar
<i>Öron och balansorgan</i>	<i>vanliga</i>	Tinnitus
<i>Hjärtat</i>	<i>mindre vanliga</i>	Takykardi
	<i>mycket sällsynta</i>	Palpitationer
<i>Blodkärl</i>	<i>vanliga</i>	Förhöjt blodtryck (ibland allvarligt), rodnad
	<i>mycket sällsynta</i>	Vasodilatation, postural hypotension
<i>Mag-tarmkanalen</i>	<i>mycket vanliga</i>	Muntorrhet, gastrointestinala störningar inkluderande illamående och kräkning
	<i>vanliga</i>	Buksmärta, förstoppning
<i>Lever och gallvägar</i>	<i>mycket sällsynta</i>	Förhöjda leverenzymvärden, ikterus, hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad*</i>	<i>vanliga</i>	Utslag, klåda, svettningar
	<i>mycket sällsynta</i>	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, försämring av psoriasis
	<i>ingen känd frekvens</i>	Försämring av systemisk lupus erythematosus syndrom, kutan erythematosus lupus, akut generaliserad exantematös pustulos
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	<i>mycket sällsynta</i>	Muskelryckningar
<i>Njurar och urinvägar</i>	<i>mycket sällsynta</i>	Täta urinrängningar och/eller urinretention, urininkontinens
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	<i>vanliga</i>	Feber, bröstsmärta, kraftlöshet.

\* Överkänslighet kan yttra sig som hudreaktioner. Se ”Immunsystemet” och ”Hud och subkutan vävnad”.

\*\* Incidensen av krampanfall är ca 0,1 % (1/1000). Den vanligaste typen av krampanfall är generaliserade toniska-kloniska kramper, en typ av anfall som i enstaka fall kan leda till postiktal förvirring eller minnesstörning (se avsnitt 4.4).

\*\*\* Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med bupropion eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

\*\*\*\* Serotonergt syndrom kan uppträda på grund av interaktion mellan bupropion och ett serotonergt läkemedel, som t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA



## 4.9 Överdoser

Akut intag av doser överstigande 10 gånger den maximala terapeutiska dosen har rapporterats. Utöver de symtom som finns angivna under avsnittet Biverkningar har överdosering resulterat i symtom som dåsighet, medvetlöshet och/eller EKG-förändringar såsom reledningsstörningar (innefattande förlängning av QRS-komplex), arytmier och takykardi. QTc-förlängning har också rapporterats men sågs i allmänhet i anslutning till förlängda QRS-komplex och ökad hjärtfrekvens. Även om patienterna i de allra flesta fall har tillfrisknat utan kvarstående symtom finns rapporter om sällsynta dödsfall efter intag av stora överdoser av läkemedlet.

Även serotonergt syndrom har rapporterats.

Behandling: Vid överdosering rekommenderas inläggning på sjukhus. EKG och vitala funktioner ska övervakas.

Säkra fria luftvägar, fullgod syresättning och ventilation. Användning av aktivt kol rekommenderas. Det finns ingen känd antidot mot bupropion. Vidare omhändertagande ska anpassas efter kliniskt behov.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06 AX12

#### Verkningsmekanism

Bupropion är en selektiv neuronal återupptagshämmare av katekolaminer (noradrenalin och dopamin) med minimal effekt på indolaminers återupptag (serotonin) och hämmar ingendera monoaminoxidas.

Verkningsmekanismen för bupropion som ett antidepressivt läkemedel är inte känd, men det förmodas att verkan sker genom noradrenerga och/eller dopaminerga mekanismer.

#### Klinisk effekt

Den antidepressiva aktiviteten av bupropion studerades i ett kliniskt prövningsprogram på totalt 1155 Voxra patienter och 1868 Wellbutrin SR patienter med egentlig depression. Sju av studierna undersökte effekten av Voxra, tre utfördes i EU med doser upp till 300 mg/dag och fyra utfördes i USA med ett flexibelt dosspann upp till 450 mg/dag. Dessutom anses nio studier på egentlig depression med Wellbutrin SR vara stödande baserat på bioekvivalensen av Voxra (en gång dagligen) med Wellbutrin SR tabletten (två gånger dagligen).

Voxra var statistiskt säkerställt bättre jämfört med placebo mätt som förbättring av totalpoängen i Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) i 1 av 2 identiska studier med dosintervall 150–300 mg. Graden av svar och remission var också statistiskt signifikant högre för Voxra jämfört med placebo. I en tredje studie på äldre patienter uppnåddes ej statistiskt säkerställd skillnad jämfört med placebo för den primära parametern medelförändring från baseline i MADRS (endpoint: Last Observation Carried Forward), dock sågs statistiskt signifikanta effekter i en sekundär endpoint (Observer Case).

Signifikant fördel visades för den primära endpointen i 2 av 4 amerikanska studier med Voxra (300–450 mg). Av de 2 positiva studierna var den ena placebokontrollerad hos patienter med egentlig depression och den andra inkluderade en aktiv kontroll hos patienter med egentlig depression.

I en studie på återfallsprevention randomiserades patienter som svarat på 8 veckors öppen akutbehandling med Wellbutrin SR (300 mg/dag) till antingen Wellbutrin SR eller placebo i ytterligare 44 veckor. Wellbutrin SR var statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo ( $p < 0,05$ ) för den

primära effektvariabeln. Bibehållen effekt under den dubbelblinda uppföljningsperioden på 44 veckor var 64 % för Wellbutrin SR respektive 48 % för placebo.

### Klinisk säkerhet

Den prospektivt observerade andelen hjärtmissbildningar i graviditeter med prenatal exponering för bupropion under den första trimestern i det internationella graviditetsregistret Pregnancy Registry var 9/675 (1,3 %).

I en retrospektiv studie var det ingen ökad andel medfödda missbildningar eller hjärtkärlmissbildningar bland över tusen graviditeter som exponerats för bupropion under den första trimestern jämfört med användningen av andra antidepressiva läkemedel.

I en retrospektiv analys av data från National Birth Defects Prevention Study, observerades ett statistiskt signifikant samband mellan förekomsten av en defekt i hjärtats vänstra utflöde hos barnet och självrapporterat bruk av bupropion hos modern i början av graviditeten. Inget samband sågs mellan moderns användning av bupropion och någon annan typ av hjärtfel eller med en kombination av alla kategorier av defekter på hjärtat.

En ytterligare analys av data från Slone Epidemiology Center Birth Defects Study visade ingen statistiskt signifikant ökning av defekt i hjärtats vänstra utflöde med moderns bupropion användning. Dock observerades ett statistiskt signifikant samband för ventrikelseptumdefekt efter användning av enbart bupropion under den första trimestern.

I en studie på friska frivilliga observerades inte någon kliniskt signifikant effekt av bupropion tabletter med modifierad frisättning (450 mg/dag) jämfört med placebo på QTcF-intervallet efter 14 dagars dosering till steady state.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter oral administrering av 300 mg bupropionhydroklorid en gång per dag, i form av tablett med modifierad frisättning, till friska försökspersoner har maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) på omkring 160 ng/ml observerats efter ungefär 5 timmar. Vid steady state är  $C_{max}$  och AUC för hydroxibupropion cirka 3 respektive 14 gånger högre än  $C_{max}$  och AUC för bupropion.  $C_{max}$  för trehydrobupropion är vid steady state jämförbar med  $C_{max}$  för bupropion och AUC för trehydrobupropion är cirka 5 gånger högre, medan plasmakoncentrationer av erythrohydrobupropion är jämförbara med de för bupropion. Maximala plasmakoncentrationer av hydroxibupropion uppnås efter 7 timmar och trehydrobupropion samt erythrohydrobupropion uppnås efter 8 timmar.  $C_{max}$  och AUC av bupropion och dess aktiva metaboliter hydroxibupropion och trehydrobupropion ökar proportionellt med dos inom dosintervallet 50–200 mg vid engångsdoser och inom dosintervallet 300–450 mg/dygn vid långvarig dosering.

Den absoluta biotillgängligheten av bupropion är inte känd. Urinutsöndringsdata visar dock att minst 87 % av bupropiondosen absorberas.

Absorptionen av bupropion tabletter med modifierad frisättning påverkas inte signifikant vid samtidigt intag av föda.

### Distribution

Bupropion distribueras i hög utsträckning med en skenbar distributionsvolym på cirka 2000 liter.

Plasmaproteinbindningen för bupropion, hydroxibupropion och trehydrobupropion är måttlig (84 %, 77 % respektive 42 %).

Bupropion och dess aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurstudier visar att bupropion och dess aktiva metaboliter passerar blod-hjärnbarriären och till placenta. Studier med positronemissionstomografi (PET) hos friska försökspersoner visar att bupropion penetrerar CNS och binds till striatala dopaminåterupptagstransportörer (cirka 25 % vid dosering 150 mg 2 gånger dagligen).

### Metabolism

Bupropion metaboliseras i hög grad hos människa. Tre farmakologiskt aktiva metaboliter har identifierats i plasma: hydroxibupropion och amino-alkoholisomererna trehydrobupropion och erythrohydrobupropion. Dessa kan vara av klinisk betydelse eftersom deras koncentrationer i plasma är lika höga eller högre än de för bupropion. De aktiva metaboliterna metaboliseras i sin tur till inaktiva metaboliter (av vilka några ej är fullständigt identifierade och kan innefatta konjugater) som utsöndras i urinen.

Studier *in vitro* visar att bupropion metaboliseras till sin aktiva huvudmetabolit hydroxibupropion främst via CYP2B6, medan CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 och 2E1 är involverade i mindre omfattning. Bildningen av trehydrobupropion sker däremot via karbonylreduktion, men involverar inte cytokrom P450 isoenzymer (se avsnitt 4.5).

Trehydrobupropions respektive erythrohydrobupropions hämmande potential på cytokrom P450 har inte studerats.

Bupropion och hydroxibupropion är båda svaga hämmare av isoenzymet CYP2D6 med  $K_i$ -värden på 21 respektive 13,3  $\mu\text{M}$  (se avsnitt 4.5).

Bupropion har visats inducera sin egen metabolism hos försöksdjur efter subkronisk administrering. Hos människa finns inga hållpunkter för enzyminduktion av bupropion eller hydroxibupropion, varken hos friska försökspersoner eller hos patienter som behandlades med rekommenderad dos bupropionhydroklorid under 10 till 45 dagar.

### Eliminering

Efter administrering av 200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropion till människa påvisades 87 % och 10 % av tillförd radioaktiv dos i urin respektive faeces. Fraktionen av bupropion som utsöndrades i oförändrad form var endast 0,5 %, i överensstämmelse med den omfattande metaboliseringen av bupropion. Mindre än 10 % av den  $^{14}\text{C}$ -märkta dosen återfanns i urinen i form av aktiva metaboliter.

Medelvärde för clearance efter oral administrering av bupropionhydroklorid är ungefär 200 l/timme och medelvärdet av elimineringshalveringstiden för bupropion är cirka 20 timmar.

Elimineringshalveringstiden för hydroxibupropion är cirka 20 timmar. Halveringstiden för trehydrobupropion och erythrohydrobupropion är längre (37 respektive 33 timmar) och vid steady state är AUC 8 respektive 1,6 gånger högre än de för bupropion. För bupropion och dess metaboliter uppnås steady state inom 8 dagar.

Det olösliga skalet från tablett med modifierad frisättning kan förbli intakt under passagen genom mag-tarmkanalen och elimineras i avföringen.

### **Speciella patientpopulationer:**

#### **Nedsatt njurfunktion**

Elimineringen av bupropion och dess aktiva huvudmetaboliter kan minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Begränsade data från patienter med njursvikt i slutstadium eller måttlig till svår njurfunktionsnedsättning tyder på att exponeringen för bupropion och/eller dess metaboliter var ökad (se avsnitt 4.4).

## Nedsatt leverfunktion

Det var inte någon statistiskt signifikant skillnad i farmakokinetiken för bupropion och dess aktiva metaboliter hos patienter med lindrig till måttlig cirros jämfört med hos friska försökspersoner. Däremot observerades en större variabilitet mellan enskilda patienter (se avsnitt 4.4). Hos patienter med svår levercirros var  $C_{\max}$  och AUC påtagligt ökade (genomsnittlig skillnad ca 70 % respektive 3-faldig) och mer varierande jämfört med hos friska försökspersoner. Även halveringstiden var längre (ca 40 %). För hydroxibupropion var medelvärdet för  $C_{\max}$  lägre (ca 70 %), medelvärdet för AUC tenderade att vara högre (ca 30 %), medianvärdet för  $T_{\max}$  uppträdde senare (med ungefär 20 timmar) och halveringstiderna i genomsnitt längre (ungefär 4 gånger) i jämförelse med hos friska försökspersoner. För trehydrobupropion och erythrohydrobupropion tenderade  $C_{\max}$  att vara lägre (ca 30 %), AUC högre (ca 50 %),  $T_{\max}$  uppträdde senare (ca 20 timmar) och halveringstiden förlängdes (ungefär 2 gånger) i jämförelse med hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.3).

## Äldre

Farmakokinetiska studier på äldre har visat varierande resultat. En singeldosstudie visade att farmakokinetiken för bupropion och dess metaboliter inte skiljer sig mellan äldre och yngre vuxna. En annan farmakokinetikstudie, med singeldos respektive multipla doser, tyder på att bupropion och dess metaboliter kan ackumuleras i större omfattning hos äldre. Klinisk erfarenhet har inte identifierat några skillnader i tolerabilitet mellan äldre och yngre patienter, men det kan inte uteslutas att äldre patienter kan vara känsligare (se avsnitt 4.4).

## Frisättning av bupropion med alkohol *in-vitro*

*In-vitro* försök visade att vid höga alkoholkoncentrationer (upp till 40 %) frisätts bupropion snabbare från formuleringen modifierad frisättning (upp till 20 % upplöst vid 2 timmar) (se avsnitt 4.5).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor vid exponeringar liknande dem som uppnås vid den högsta rekommenderade dosen till människa (baserat på systemiska data gällande exponering) visade inga negativa effekter på fertilitet, graviditet och fosterutveckling. Reproduktionstoxikologiska studier på kanin med doser upp till 7 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$  (inga systemiska uppgifter gällande exponering är tillgängliga) visade endast en liten ökning av antalet skelettförändringar (ökad förekomst av generell anatomisk variation av övertaligt revben i bröstkorget och försenad förbening av falanger). Dessutom rapporterades en minskning av fostervikten hos kanin, vid toxiska doser till modern.

I djurexperimentella studier med bupropion i doser flera gånger högre än de terapeutiska doserna hos människa, orsakade bupropion bl.a. följande dosrelaterade symtom: ataxi och kramper hos råttor, generell svaghet, skakningar och kräkningar hos hund samt ökad dödlighet hos båda djurarterna. Eftersom det förekommer enzyminduktion hos djur, till skillnad mot hos människa, var den systemiska exponeringen hos djur i samma storleksordning som den som förekommer hos människa vid maximalt rekommenderad dos.

I djurstudier har leverförändringar observerats, men dessa återspeglar mekanismen hos en leverenzyminducerare. Vid rekommenderad dos hos människa inducerar inte bupropion sin egen metabolism. Detta indikerar att leverfynden hos laboratoriedjur endast är av begränsad betydelse vid utvärdering och riskbedömning av bupropion.

Data från genotoxicitetsstudier indikerar att bupropion är en svag bakteriell mutagen, men inte mutagen hos däggdjur och därmed inte något humant genotoxiskt medel. Studier på mus och råttor bekräftar frånvaron av karcinogenicitet i dessa djurslag.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

polyvinylalkohol  
glyceryldibehenat

#### Dragering:

Första lagret:	Andra lagret:
etylcellulosa	makrogol 1450
povidon K-90	metakrylsyra- etylakrylatsampolymer-dispersion (Eudragit L30 D-55)
makrogol 1450	silikondioxid
	trietylцитrat

#### Tryckfärg:

Svart tryckbläck (Opacode S-1-17823).

Opacode S-1-17823 består av ca 45% Shellackglasyr (20% som estrar), svart järnoxid (E172) och ammoniumhydroxid 28%.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

18 månader.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig HDPE-plastburk som tillsluts med barnskyddat lock och induktionsvärmebehandlat förseglingsmembran. Burken innehåller en dosa med torkmedel bestående av en kombination av kol och silikagel.

150 mg: 7, 30, 90 och 90 (3 x 30) tabletter

300 mg: 7, 30, 90 och 90 (3 x 30) tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy, Porkalagatan 20 A, 00180 Helsingfors

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

150 mg: 27987

300 mg: 27988

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

26.1.2010/22.12.2011

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1.5.2023