

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bupropion Orion 150 mg säädellysti vapauttavat tabletit
Bupropion Orion 300 mg säädellysti vapauttavat tabletit

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:n tabletti: Valkoinen tai vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä. Tabletin halkaisija on 7,1–7,7 mm.

300 mg:n tabletti: Valkoinen tai vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä. Tabletin halkaisija on 9,6–10,0 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bupropion Orion on tarkoitettu vakavan masennustilan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisille

Suositeltu 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 pitää olla vähintään 24 tuntia.

Bupropionin tehon on havaittu alkavan 14 vuorokauden kuluttua hoidon aloituksesta. Kuten kaikkien depressiolääkkeiden kohdalla, myös Bupropion Orion -valmisteen koko antidepressiivinen teho voi olla havaittavissa vasta useiden viikkojen hoidon jälkeen.

Depressiopotilaita tulee hoitaa riittävän pitkään, vähintään kuusi kuukautta, jotta varmistutaan, 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).

Pediatriset potilaat

Bupropion Orion ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille (ks. kohta 4.4). Bupropion Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla tehon on osoitettu olevan moniselitteinen. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäät potilaat noudattivat tavanomaista aikuisten annostusta (ks. kohta ”Käyttö aikuisille”). Ei voida kuitenkaan sulkea pois sitä mahdollisuutta, että jotkut iäkkäät ovat herkempiä tälle lääkkeelle.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Bupropion Orion -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Koska farmakokinetiikka vaihtelee potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, suositeltu annos näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Hoidon lopettaminen

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

Antotapa

Bupropion Orion -tabletit niellään kokonaisina. Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, koska tämä voi lisätä haittavaikutusten, myös kouristusten, vaaraa. Bupropion Orion -tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaat, jotka käyttävät jotain muuta bupropionia sisältävää lääkettä, koska kouristusten esiintyvyys on annosriippuvaista sekä yliannostuksen välttämiseksi
- potilaat, joilla on tai on joskus ollut sairaus, johon liittyy kouristuksia
- potilaat, joilla tiedetään olevan keskushermoston kasvain
- potilaat, 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)
- vaikea maksakirroosi
- potilaat, joilla on nyt tai aikaisemmin diagnosoitu bulimia tai anoreksia nervosa.

Bupropion Orion -valmistetta ei saa käyttää yhdessä MAO:n estäjien kanssa. Irreversiibelien MAO:n estäjien käytön lopettamisen ja Bupropion Orion -valmisteen käytön aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversiibelien MAO:n estäjien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristukset

Suosittua annosta 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 %.

Bupropion Orion -valmisteen käyttöön liittyvä vaara saada kouristuksia kasvaa, jos potilaalla on altistavia riskitekijöitä, jotka alentavat kouristuskynnystä. Sen vuoksi Bupropion Orion -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on yksi tai useampia kouristuskynnystä alentavaa tekijää.

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

- sellaisten lääkevalmisteiden 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
- piristävien lääkeaineiden tai laihdutuslääkkeiden käyttö.

Bupropion Orion -valmisteen käyttö on lopetettava potilailla, jotka saavat hoidon aikana kouristuksia, eikä hoitoa suositella aloitettavaksi 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 sellaisten lääkevalmisteiden 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 pitää välttää tamoksifeenihoidon aikana aina, kun mahdollista (ks. kohta 4.5).

Neuropsykiatria

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhaan (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy kunnes tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, potilaita on seurattava tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa paranemisen alkuvaiheessa.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille. Heitä on sen vuoksi seurattava erityisen huolella hoidon aikana.

Meta-analyysi lumekontrolloiduista masennuslääketutkimuksista, joihin osallistui psyykkisiä häiriöitä sairastavia aikuisia, osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Potilaita (erityisesti riskialttiita), on seurattava tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaille (ja heistä huolehtiville) kerrotaan, että mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen ja outoon käytökseen pitää kiinnittää huomiota. Jos tällaisia oireita esiintyy, on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon.

On huomioitava, että jotkut neuropsykiatriset oireet voivat liittyä joko hoidettavan taudin tilaan tai lääkehoitoon (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 vaikeita, 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 depressiojakso 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 depressiolääkkeellä voi lisätä joutumista sekamuotoiseen/maaniseen tilaan. Olemassa oleva rajallinen tieto bupropionin käytöstä yhdessä mielialaa tasoittavien lääkkeiden kanssa potilaille, joilla on ollut kaksisuuntainen mielialahäiriö, viittaa siihen, että vain pieni osa potilaista joutuu maniaan. Ennen depressiolääkityksen aloittamista, potilaiden tila on arvioitava riittävästi kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaaran suhteen. Arviointiin pitää kuulua yksityiskohtainen psykiatrinen historia, myös lähisuvussa ilmenneet itsemurhat, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja depressiotapaukset.

Eläinkokeiden tulokset viittaavat väärinkäytön mahdollisuuteen. Väärinkäyttöä 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

Bupropion Orion -valmisteen käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysreaktio hoidon aikana. Hoitavien lääkäreiden tulisi tiedostaa, että oireet voivat kehittyä edelleen tai ne voivat ilmaantua uudestaan Bupropion Orion -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 angioedeema, hengenahdistus/bronkospasmi, anafylaktinen shokki, erythema multiforme tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä. Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden myöhästyneeseen yliherkkyYTEEN viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet saattavat muistuttaa seerumisairautta (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 depression hoitoon potilaille, joilla on jokin sydän- ja verisuonitauti, on vain vähän kliinistä kokemusta. On syytä noudattaa varovaisuutta, jos sitä annetaan näille potilaille. Tupakoinnin lopettamista koskevissa tutkimuksissa potilaat, joilla oli iskeeminen sydän- ja verisuonitauti, sietivät bupropionia yleensä hyvin (ks. kohta 5.1).

Verenpaine

Bupropionin ei ole osoitettu aiheuttavan merkitseviä verenpaineen nousuja potilailla, joilla on ensimmäisen asteen hypertensio, mutta jotka eivät ole masentuneita. Vaikeaa hypertensiota, joka vaatii akuuttia hoitoa, on raportoitu bupropionia saaneilla potilailla, joilla on ennestään ollut korkea verenpaine tai joilla ei ollut (ks. kohta 4.8).

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

Bupropionin ja nikotiinilaastarin samanaikainen käyttö voi johtaa verenpaineen nousuun.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

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

Maksan vajaatoiminta

Bupropioni metaboloituu suurelta osin maksassa aktiiviksi metaboliiteiksi, jotka metaboloituvat edelleen. Bupropionin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi verrattuna terveisiin vapaaehtosiin, mutta bupropionin pitoisuudet plasmassa vaihtelivat enemmän potilaasta toiseen. Sen vuoksi Bupropion Orion -valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

Munuaisten vajaatoiminta

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 potilaat

Iäkkäillä potilailla tehon on osoitettu olevan moniselitteinen. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäät potilaat noudattivat tavanomaista aikuisten annostusta (ks. kohdat 4.2 ”Käyttö aikuisille” ja 5.2). Ei voida kuitenkaan sulkea pois sitä mahdollisuutta, että jotkut iäkkäät ovat herkempiä saamaan haittavaikutuksia.

Vaikutus virtsakokeisiin

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

Epäasialliset antotavat

Bupropion Orion on tarkoitettu otettavaksi vain suun kautta. Murskattujen tablettien inhalointia ja liuotetun bupropionin injisointia on raportoitu. Nämä antotavat saattavat johtaa nopeaan vapautumiseen, nopeampaan imeytymiseen ja mahdolliseen yliannostukseen. Kouristuksia ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun bupropionia on annosteltu nenän kautta tai ruiskutettu parenteraalisesti.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska monoamiinioksidaasi-A:n ja -B:n estäjät voimistavat katekolaminergisiä reittejä eri mekanismeilla kuin bupropioni, Bupropion Orion -valmisteen ja monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska yhteiskäyttö lisää haittavaikutusten mahdollisuutta. Irreversiibelien

MAO:n estäjien käytön lopettamisen ja Bupropion Orion -valmisteen käytön aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversibelien MAO:n estäjien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

Bupropionin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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 kaksin-viisinkertaiseksi. CYP2D6 estyi vähintään 7 päivää viimeisestä bupropioniannoksesta.

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

Kun sellaisia lääkkeitä, jotka tarvitsevat CYP2D6:ta metaboloituaan (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 $AUC_{0-24 h}$ laski ja munuaispuhdistuma lisääntyi terveillä vapaaehtoisilla. Lääkärien on oltava tietoisia siitä, että digoksiinin pitoisuudet saattavat nousta, kun bupropioni lopetetaan. Potilasta on seurattava mahdollisen digoksiinitoksisuuden varalta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus bupropioniin

Bupropioni metaboloituu tärkeimmäksi aktiiviksi metaboliitiksi, hydroksibupropioniksi pääasiassa sytokromi P450 CYP2B6:n välityksellä (ks. kohta 5.2). Kun Bupropion Orion -valmistetta annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa bupropionin metaboliaan CYP2B6-isoentsyymien välityksellä (esim. CYP2B6-substraattit: syklofosfamidi, ifosfamidi ja CYP2B6-inhibiittorit: orfenadriini, tiklopidiini, klopidooreeli), bupropionin pitoisuudet plasmassa voivat nousta ja aktiivisen metaboliitin hydroksibupropionin pitoisuudet laskea. Toistaiseksi ei tiedetä, mitä klinisiä 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 lääkevalmisteita, joiden tiedetään edistävän metaboliaa (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, ritonaviiri, efavirentsi) tai estävän metaboliaa (esim. valproaatti), koska nämä voivat vaikuttaa sen kliniseen 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 noin 20–80 % annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.2). Samaten 600 mg efavirentsiä 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 saa ylittää.

Muuta tietoa yhteisvaikutuksista

Bupropion Orion -valmistetta 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 kliininen data ei identifioi farmakokineettistä yhteisvaikutusta bupropionin ja alkoholin välillä, joitakin harvoja raportteja on neuropsykiatrisista tapahtumista tai heikentyneestä alkoholinsiedosta potilailla, jotka ovat nauttineet alkoholia bupropionihoidon aikana. Alkoholin käyttöä Bupropion Orion -hoidon aikana on minimoitava tai vältettävä.

Bupropionin käyttöä yhdessä bentsodiatsepiinien kanssa ei ole tutkittu farmakokineettisissä tutkimuksissa. *In vitro* -metaboliareitit eivät anna perusteita tällaisille yhteisvaikutuksille. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin bupropionia diatsepaamin kanssa, väsyttävä vaikutus oli vähäisempi kuin silloin, kun diatsepaamia otettiin yksinään. Bupropionin käyttöä yhdessä depressiolääkkeiden (paitsi desipramiinin ja sitalopraamin kanssa), bentsodiatsepiinien (paitsi diatsepaamin) tai neuroleptien kanssa ei ole arvioitu systemaattisesti. Kliininen kokemus käytöstä mäkikuisman kanssa on myös hyvin vähäistä.

Bupropion Orion -valmisteen 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 bupropionialistuksen liittyvän sikiön lisääntyneeseen todennäköisyyteen saada synynnäisiä kardiovaskulaarisia epämuodostumia, erityisesti kammioväliseinäaukkoja ja vasemman ulosvirtauskanavan vikoja. Nämä löydökset eivät ole yhdenmukaisia kaikissa tutkimuksissa. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät kerro suorasta tai epäsuorasta lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3). Bupropion Orion -valmistetta 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 Bupropion Orion -hoidosta on tehtävä ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt vastasyntyneelle/lapselle ja Bupropion Orion -hoidon hyödyt 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 koneiden käyttökykyyn

Kuten muutkin keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, bupropioni saattaa vaikuttaa potilaan kykyyn suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä tai motorisia ja kognitiivisia taitoja. Potilaiden on sen vuoksi oltava varovaisia auton ajossa tai koneiden käytössä ennen kuin he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei Bupropion Orion vaikuta haitallisesti 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos	Tuntematon	Anemia, leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä*	Yleinen	Yliherkkyysoireet, kuten urtikaria
	Hyvin harvinainen	Vaikeammat yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema, dyspnea/bronkospasmi ja anafylaktinen sokki. Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden viivästyneeseen yliherkkyyteen viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumisairautta.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia
	Melko harvinainen	Painon lasku
	Hyvin harvinainen	Verensokeriarvojen muutokset
	Tuntematon	Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	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
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Vapina, huimaus, makuhäiriöt
	Melko harvinainen	Keskittymishäiriöt
	Harvinainen	Kouristukset (ks. alla)**
	Hyvin harvinainen	Dystonia, ataksia, parkinsonismi, koordinaatiohäiriöt, muistihäiriöt, parestesia, pyörtäminen
Silmät	Yleinen	Näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia
	Hyvin harvinainen	Sydämen tykytys
Verisuonisto	Yleinen	Verenpaineen kohoaminen (joskus vaikea), punastuminen
	Hyvin harvinainen	Vasodilaatio, asentoon liittyvä verenpaineen lasku
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu
	Yleinen	Mahakipu, ummetus
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Kohonneet maksa-arvot, keltaisuus, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos*	Yleinen	Ihottuma, kutina, hikoilu
	Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens Johnsonin oireyhtymä, psoriaasin paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Nykiminen

Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Tihentynyt tai harventunut virtsaamistarve, virtsaumpi, 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 % (1/1 000). Yleisin kouristustyyppi on yleistynyt toonisklooninen kouristus. Tämän tyyppinen kouristus voi joskus johtaa postiktaaliseen 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).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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, bupropioniin liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu joitakin tapauksia. Näihin on liittynyt suuri lääkkeen yliannostus.

Hoito

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

Varmista, että hengitystiet ovat auki ja että hapensaanti ja hengitys on riittävää. Lääkehiilen käyttöä 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 katekolamiinien (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 1 155 bupropionia (säädellysti vapauttava tabletti) saavaa potilasta ja 1 868 bupropionia (depottabletti) saavaa potilasta, joilla oli vakava masennus. Seitsemässä tutkimuksessa tutkittiin bupropionia säädellysti vapauttavan tabletin 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 bupropioni (säädellysti vapauttava tabletti) ja kahdesti vuorokaudessa annosteltava depottabletti ovat bioekvivalentteja, joten yhdeksän depottabletilla tehdyn vakavaa masennusta koskevan tutkimuksen katsotaan myös tukevan bupropionia säädellysti vapauttavia tabletteja.

Bupropioni oli tilastollisesti parempi kuin plasebo mitattaessa paranemista Montgomery-Åsberg depressionarviointiasteikon (MADRS) kokonaistuloksella toisessa kahdesta samanlaisesta tutkimuksesta, joissa käytettiin annoksia 150–300 mg. Vaste ja remission päässeen määrä olivat myös tilastollisesti parempia bupropionilla 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 bupropionitutkimuksesta (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 bupropionidepottableteilla (300 mg/vrk) tapahtuvasta akuuttihoitosta, satunnaistettiin saamaan joko bupropionidepottabletteja tai plaseboa vielä 44 viikon ajaksi. Bupropionidepottabletti oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo ($p < 0,05$) päämuuttujassa. Vaikutus säilyi 44 viikon kaksoissokkoutetun seuranta-ajan 64 % :lla bupropionidepottabletteja saaneista potilaista ja 48 % :lla plaseboa saaneista potilaista.

Kliininen turvallisuus

Kansainvälisestä raskausrekisteristä 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 muille depressiolääkkeille altistuneilla.

Retrospektiivisessä analyysissä, jossa käytettiin National Birth Defects Prevention -tutkimuksesta saatuja tietoja, havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys vastasyntyneiden sydämen 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 -keskuksen Birth Defects -tutkimusaineiston lisäanalyysissä äidin bupropionin käytön ei havaittu lisäävän sydämen vasemman ulosvirtauskanavan vikoja tilastollisesti merkitsevästi. Bupropionin käytöllä havaittiin kuitenkin tilastollisesti merkitsevä yhteys kammioväliseinäaukkoihin, kun bupropionia oli käytetty ainoana lääkkeenä raskauden ensimmäisellä kolmanneksella.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, säädellysti bupropionia vapauttavilla tableteilla (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 (säädellysti vapauttava tabletti) suun kautta 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 erythrohydrobupropionipitoisuudet ovat verrattavissa bupropionipitoisuuksiin.

Hydroksibupropionin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 7 tunnissa, treohydrobupropionin ja erythrohydrobupropionin 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 2 000 l. Bupropioni, hydroksibupropioni ja treohydrobupropioni sitoutuvat kohtalaisesti plasman proteiineihin (84 %, 77 % ja 42 %).

Bupropioni ja sen aktiiviset metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Eläinkokeet osoittavat, että bupropioni ja sen aktiiviset metaboliitit läpäisevät veri-aivoesteen ja istukan. PET-tutkimukset terveille vapaaehtoisille osoittavat, että bupropioni pääsee keskushermostoon ja sitoutuu striataaliseen dopamiinin takaisinoton kuljettajaproteiiniin (noin 25-prosenttisesti 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, mutta 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, K_i -arvot ovat 21 ja 13,3 μ 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-annoksesta mitattiin virtsasta aktiivisina 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. Bupropionin ja sen metaboliittien vakaa tila saavutetaan 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 vapaaehtoisiin, vaikkakin potilaiden mittaustuloksissa todettiin muita suurempaa vaihtelua potilaasta toiseen (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla on vaikea 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 vapaaehtoisiin. Treohydrobupropionin ja erythrohydrobupropionin kohdalla keskimääräinen C_{max} oli yleensä pienempi (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 potilaat

Iäkkäillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat antaneet vaihtelevia tuloksia.

Yksittäisannostutkimuksessa bupropionin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka iäkkäillä ei poikennut nuorempien aikuisten farmakokinetiikasta. Toisen farmakokineettisen tutkimuksen (sekä yksittäisannoksia että toistuvia annoksia) tulokset viittasivat siihen, että bupropioni ja sen metaboliitit voivat kumuloitua iäkkäillä 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 liukeneminen 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 fertiiliteettiin, raskauteen tai sikiön kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ilmeni ainoastaan pieni muutos luustomuutosten yleisyydessä (yleisten rintakehän lisäylikiluiden anatomisten muutosten sekä sormi- tai varvasluiden luutumsviivästymien ilmaantuvuuden lisääntyminen) annoksen ollessa enimmillään 7 kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruinen perustuen mg/m² annostelukäytäntöön (systeemialtistustietoa ei ole saatavilla). Lisäksi tutkimuksessa raportoitiin kanin sikiön painon lasku, kun annos oli tiineenä olevalle naaraalle toksinen.

Bupropioni, moninkertaisina annoksina verrattuna ihmisen terapeutisiin annoksiin, sai eläinkokeissa aikaan annosriippuvaisesti mm. seuraavia oireita: ataksiaa ja kouristuksia rotilla, yleistä heikkoutta, vapinaa ja pahoinvointia koirilla sekä 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 maksaentsyymin 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 nisäkäsoluille, 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

Povidoni

Kloorivetyhappo

Natriumstearyylifumaraatti

Päällyste

Etyyliselluloosa

Hydroksiipropyyliselluloosa

Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Makrogoli

Trietyylisitraatti

Hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

150 mg: 2 vuotta.

300 mg: 1 vuosi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen, läpikuultamaton HDPE-purkki (korkeatiheyksinen polyeteeni), jossa silikageeli/aktiivihiihtyyntä ja hapen/kosteuden sitoja, sekä lapsiturvallinen korkki, jossa suojakalvo.

30 ja 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

150 mg: 32149

300 mg: 32150

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2018