

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bupropion Sandoz 150 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 150 mg bupropionihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti.

Valkoisesta vaaleankeltaiseen pyöreä, kaksoiskupera tabletti (halkaisija noin 7,5 mm), jossa ei ole merkintöjä kummallakaan puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bupropion Sandoz on tarkoitettu vakavien masennusvaiheiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelava 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:aan kerran vuorokaudessa. Perättäisten annosten välillä pitää olla vähintään 24 tuntia.

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

Masennuspotilaita pitää 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 Sandoz -valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai nuorille, alle 18-vuotiaille (ks. kohta 4.4). Bupropion Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille potilaille ei ole selvitetty.

Iäkkäät

Tehoa ei ole osoitettu yksiselitteisesti iäkkäillä henkilöillä. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäät potilaat noudattivat tavanomaista aikuisten annostusta (ks. "Aikuiset" yllä). Ei voida kuitenkaan sulkea pois sitä mahdollisuutta, että jotkut iäkkäät ovat herkempiä tälle lääkkeelle.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Antotapa

Bupropion Sandoz -tabletit on nieltävä kokonaisuutena. Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, koska tämä voi lisätä haittavaikutusten vaaraa, myös kouristusten vaaraa.

Bupropion Sandoz -tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Hoidon lopettaminen

Vaikka vieroitusoireita ei havaittu Bupropion Sandozilla 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 ja vieroitusoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

4.3 Vasta-aiheet

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, jotka ovat yliherkkiä bupropionille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat jotain muuta bupropionia sisältävää lääkettä, koska kouristusten esiintyvyys on annosriippuvaista ja yliannostuksen välttämiseksi.

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, joilla on tai on joskus ollut sairaus, johon liittyy kouristuskohtauksia.

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, joilla tiedetään olevan keskushermoston kasvain.

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen 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).

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksakirroosi.

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, joilla on nyt tai aikaisemmin diagnosoitu bulimia tai anorexia nervosa.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristukset

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

Bupropion Sandoz -valmisteen käyttöön liittyvä vaara saada kouristuksia kasvaa, jos potilaalla on altistavia riskitekijöitä, jotka alentavat kouristuskynnystä. Sen vuoksi Bupropion Sandoz -valmistetta 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. psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemiset steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit)
- alkoholin väärinkäyttöä (ks. myös kohta 4.3)
- aikaisempi päähän kohdistunut vamma
- diabetes, jonka hoitoon käytetään hypoglykemialääkkeitä tai insuliinia
- piristävien lääkeaineiden tai laihdutuslääkkeiden käyttö.

Bupropion Sandoz -valmisteen 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 sellaisten 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 pitäisi välttää tamoksifeenihoidon aikana aina, kun mahdollista (ks. kohta 4.5).

Neuropsykiatria

Itsemurha/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 tai tätä pidemmän ajanjakson aikana, potilaita on seurattava tarkoin, kunnes paranemista tapahtuu. 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 masennuslääkkeitä saaneilla alle 25-vuotiailla potilailla oli lisääntynyt itsemurhakäyttäytymisriski verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Lääkehoitoon on yhdistettävä potilaiden tarkka seuranta, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat suuremman itsemurhavaaran potilaat, varsinkin hoidon alussa ja kun annosta muutetaan. Potilaille (ja potilaista huolehtiville) on korostettava, 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 depressiojakso voi olla ensimmäinen ilmentymä kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä. Yleisesti uskotaan (vaikka tätä ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa), että potilaiden, joilla on vaara sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, tällaisen vaiheen hoitaminen pelkällä masennuslääkkeellä voi lisätä sekamuotoiseen/maaniseen tilaan joutumisen todennäköisyyttä. Olemassa oleva rajallinen kliininen 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 on arvioitava riittävästi kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaaran suhteen. Arviointiin täytyy kuulua yksityiskohtainen psykiatrinen historia, myös lähisuvussa ilmenneet itsemurhat, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja masennustapaukset.

Eläinkokeiden tulokset viittaavat väärinkäytön mahdollisuuteen. Väärinkäyttöä lttiutta 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. Bupropionin annossa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti sähköhoitoa, on noudatettava varovaisuutta.

Yliherkkyys

Bupropion Sandoz -valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysreaktioita hoidon aikana. Hoitavien lääkäreiden täytyy tiedostaa, että oireet voivat kehittyä edelleen tai ne voivat ilmentyä uudestaan Bupropion Sandoz -hoidon lopettamisen jälkeen. On varmistuttava, että oireenmukaista hoitoa jatketaan riittävän pitkään (vähintään viikon ajan). Yleisiä oireita ovat ihottuma, kutina, nokkosihottuma tai rintakipu, mutta vakavampia reaktioita voivat olla angioedeema, hengenahdistus/bronkospasmi, anafylaktinen sokki, erythema multiforme tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä. Nivelsärkyä, lihassärkyä 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 verisuonitauti

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

Verenpaine

Bupropioni ei aiheuttanut merkittäviä 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 pitää seurata hoidon aikana. Bupropion Sandoz -valmisteen käytön lopettamista on harkittava, jos verenpaineessa havaitaan kliinisesti merkittävä nousu.

Bupropionin ja nikotiinilaastarin samanaikainen käyttö voi johtaa verenpaineen nousuun.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat – 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 aktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka metaboloituvat edelleen. Bupropionin farmakokinetikassa ei havaittu merkittäviä eroja potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi, verrattuna terveisiin vapaaehtoisin, mutta bupropionin pitoisuudet plasmassa vaihtelivat enemmän potilaasta toiseen. Sen vuoksi Bupropion Sandoz -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 haittavaikutusten havaitsemiseksi (esim. unettomuus, suun kuivuminen, kouristukset), jotka saattaisivat viitata korkeisiin lääkeaine- tai metaboliittitasoihin.

Munuaisten vajaatoiminta

Bupropioni erittyy virtsaan pääosin metaboliiteina. Sen vuoksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla bupropioni ja sen aktiiviset metaboliitit voivat kumuloitua tavallista enemmän. Potilaita on seurattava tarkasti sellaisten haittavaikutusten (esim. unettomuus, suun kuivuminen, kouristukset) havaitsemiseksi, jotka saattaisivat viitata korkeisiin lääkeaine- tai metaboliittitasoihin (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Tehon on osoitettu olevan iäkkäillä moniselitteinen. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäille potilaille annettiin sama annostus kuin aikuisille (ks. kohdat 4.2 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

Bupropion Sandoz-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 Bupropion Sandoz -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, epävakaa verenpaine, 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.

Bupropion Sandoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per säädellysti vapauttavat tabletit 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 mekanismilla kuin bupropioni, Bupropion Sandoz -valmisteen ja monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska yhteisvaikutus lisää hättävien vaikutusten mahdollisuutta. Irversiibelien MAO:n inhibiittorien käytön lopettamisen ja Bupropion Sandoz -valmisteen 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, suurensi desipramiinin C_{max}- ja AUC-arvoja (2–5-kertaiseksi). CYP2D6 estyi vähintään 7 päivää viimeisestä bupropioniannoksesta.

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

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

Kun lääkkeitä, jotka tarvitsevat CYP2D6:ta metaboloituaan (esim. tamoksifeeni) ja tehotakseen, 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. Lääkärrien 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 aktiiviseksi metaboliitiksi, hydroksibupropioniksi, pääasiassa sytokromi P450 CYP2B6:n välityksellä (ks. kohta 5.2). Kun Bupropion Sandoz -valmistetta 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, klopidogreeli), 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.

Metamitsoli voi indusoida metaboloivia entsyymejä, myös CYP2B6:ta ja CYP3A4:ää. Metamitsolin samanaikainen käyttö bupropionin kanssa voi alentaa bupropionipitoisuuksia plasmassa ja mahdollisesti heikentää kliinistä tehoa. Varovaisuutta on tämän vuoksi noudatettava, kun metamitsolia annetaan samanaikaisesti; kliinistä vastetta ja/tai vaikuttavien aineiden pitoisuuksia on seurattava tarvittaessa.

Koska bupropioni metaboloituu suurelta osaltaan, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti 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 tärkeimpien metaboliittien pitoisuuksia 20–80 % annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.2). Samoin 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 pidä ylittää.

Muuta tietoa yhteisvaikutuksista

Bupropion Sandoz -valmistetta on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti levodopaa tai amantadiinia. Rajallisten kliinisten tietojen 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 Bupropion Sandoz -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.

Bupropion Sandoz -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 bupropionialtistuksen liittyvän sikiön lisääntyneeseen riskiin saada tiettyjä synnynnäisiä 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 Sandoz -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 äiti imettämistä vai Bupropion Sandoz -hoidosta, on tehtävä ottaen huomioon rintaruokinnan edut vastasyntyneelle/lapselle ja Bupropion Sandoz -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 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, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei Bupropion Sandoz vaikuta kielteisesti heidän suorituskykyynsä.

4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellaan hoitokäytössä esille tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin ja esiintyvyyden mukaan.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos Immuunijärjestelmä*	Tuntematon	Anemia, leukopenia ja trombosytopenia
	Yleinen	Yliherkkyysoireet kuten nokkosihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Vakavammat yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema, dyspnea/bronkospasmi ja anafylaktinen sokki. Nivelsärkyä, lihassärkyä ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden myöhästyneeseen yliherkkyyteen viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumitautia.
	Yleinen	Anoreksia
	Melko harvinainen	Painon lasku
	Hyvin harvinainen	Veren sokeriarvojen muutokset
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Hyponatremia
	Hyvin yleinen	Unettomuus (ks. kohta 4.2)

	Yleinen	Kiihtyneisyys, ahdistuneisuus
	Melko harvinainen	Masennus (ks. kohta 4.4), sekavuus
	Hyvin harvinainen	Aggressiivisuus, vihamielisyys, ärtyneisyys, levottomuus, aistiharhat, poikkeavat unet, mukaan lukien painajaiset, depersonalisaatio, harhakuvitelmat, paranoidiset ajatukset
	Tunteeton	Itsemurha-ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen***, psykoosi
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Vapina, huimaus, makuhäiriöt
	Melko harvinainen	Keskittymishäiriöt
	Harvinainen	Kouristukset (ks. alla)**
	Hyvin harvinainen	Dystonia, ataksia, parkinsonismi, koordinaatiohäiriöt, muistihäiriöt, parestesia, pyörtyminen
	Tunteeton	Serotoniinioreyhtymä****
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, asentohypotensio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, maha-suolikanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu
	Yleinen	Mahakivut, ummetus
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Kohonneet maksaentsyymi-arvot, keltaisuus, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset*	Yleinen	Ihottuma, kutina, hikoilu
	Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, psoriaasin paheneminen
	Tunteeton	Systeemisen lupus erythematosus –taudin paheneminen, ihon lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Tihentynyt ja/tai harventunut virtsaamistarve
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 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 lääkevalmisteeseen, 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 lääkevalmisteeseen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteeseen hyöty-haittasapainon 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 uneliaisuutta, 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. Myös serotoniinioireyhtymää 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 ovat riittäviä. Lääkehiilen käyttöä suositellaan. Bupropionille ei ole tunnettua vasta-ainetta. Muu hoito on annettava 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. Sillä on vain vähän vaikutusta indolamiinien (serotoniini) takaisinottoon, eikä se estä kumpaakaan monoamiinioksidiaasia.

Bupropionin antidepressiivisen vaikutuksen mekanismeja ei tunneta. Vaikutus oletetaan kuitenkin syntyvän noradrenergisten ja/tai dopaminergisten mekanismien välityksellä.

Kliininen teho

Bupropionin antidepressiivistä vaikutusta tutkittiin kliinisessä ohjelmassa, jossa oli kaikkiaan 1 155 bupropioni XR:aa (extended-release) käyttävää potilasta ja 1868 bupropioni SR:aa (sustained-release) käyttävää potilasta, joilla oli vakava masennus. Seitsemässä tutkimuksessa tutkittiin bupropioni XR:n 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 XR ja kahdesti vuorokaudessa annosteltava SR-muoto ovat bioekvivalentteja, joten

yhdeksän bupropioni SR -valmisteella tehdyn vakavaa masennusta koskevan tutkimuksen katsotaan myös tukevan Bupropion Sandoz -valmistetta.

Bupropioni XR oli tilastollisesti parempi kuin lumelääke mitattaessa paranemista Montgomery-Åsberg -depressionarviointiasteikon (MADRS) kokonaistuloksella toisessa kahdesta samanlaisesta tutkimuksesta, joissa käytettiin annoksia 150–300 mg. Vaste ja remission päässeiden määrä olivat myös tilastollisesti parempia bupropioni XR -valmisteella verrattuna lumelääkkeeseen. Kolmannessa tutkimuksessa, joka tehtiin iäkkäillä potilailla, ei saavutettu tilastollista paremmuutta lumelääkkeeseen 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 bupropioni XR -tutkimuksesta (annos 300–450 mg). Näistä kahdesta positiivisesta tutkimuksesta yksi oli lumekontrolloitu tutkimus ja toinen toiseen vaikuttavaan aineeseen vertaileva tutkimus potilailla, joilla oli vakava masennus.

Relapsin estotutkimuksessa potilaat, jotka saivat vasteen kahdeksan viikon avoimesta bupropioni SR (300 mg/vrk) -akuuttihoitosta, satunnaistettiin saamaan joko bupropioni SR:ää tai plaseboa vielä 44 viikon ajaksi. Bupropioni SR oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin lumelääke ($p < 0,05$) ensisijaisessa tulomuuttujassa. Vaikutus säilyi 44 viikon kaksoissokkoutetun seuranta-ajan 64 %:lla bupropion SR -potilaista ja 48 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Kliininen turvallisuus

Kansainvälisessä Pregnancy Registryssä 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 Studysta 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 tyyppiisiin sydänvikoihin, eikä yhteyttä havaittu tarkasteltaessa kaikkia sydänvikoja yhtenä ryhmänä.

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa säädellysti vapauttavilla bupropionitableteilla (450 mg/vrk) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta QTcF-intervalliin verrattuna lumelääkkeeseen 14 päivän vakaaseen tilaan annostelun jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kerran päivässä tapahtuneen 300 mg bupropionihydrokloridin suun kautta annostelun jälkeen (säädellysti vapauttava tabletti) 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 yksittäisten annosten ottamisen jälkeen ja annosvälillä 300–450 mg/vrk jatkuvalla annostuksella.

Bupropionin absoluuttista biologista 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. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt PET-tutkimukset osoittavat, että bupropioni pääsee keskushermostoon ja sitoutuu striataaliseen dopamiinin takaisinoton kuljettajaproteiiniin (noin 25-prosenttisesti annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa).

Biotransformaatio

Bupropioni metaboloituu ihmisessä pitkälti. 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 jotka 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 isoentsyymien 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 μM (ks. kohta 4.5).

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

Eliminaatio

Kun ihmisille annettiin 200 mg ^{14}C -bupropionia, 87 % radioaktiivisesta annoksesta mitattiin virtsasta ja 10 % ulosteesta. Vain 0,5 % bupropioniannoksesta erittyi muuttumattomana, mikä sopii yhteen sen kanssa, että bupropionin tiedetään metaboloituvan suurelta osaltaan. Alle 10 % tästä ^{14}C -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 h ja 33 h). 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:

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Bupropionin ja sen aktiivisten metaboliittien farmakokinetiikka eivät olleet tilastollisesti merkitsevästi erilaisia potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen kirroosi verrattuna terveisiin vapaaehtosiin, vaikkakin potilaiden mittaustuloksissa todettiin muita suurempaa vaihtelua potilaasta toiseen (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksakirroosi, bupropionin C_{max} oli huomattavasti korkeampi ja AUC suurempi (keskimääräiset erot olivat noin 70 % ja 3-kertainen) 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 myöhäisempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi (noin 4-kertainen) verrattuna terveisiin vapaaehtosiin. Treohydrobupropionin ja ertyhydrobupropionin kohdalla keskimääräinen C_{max} oli yleensä alempi (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 iäkkäillä potilailla ei poikennut nuorempien aikuisten farmakokinetiikasta. Toisen farmakokineettisen 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, etteivät 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 tabletista 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 systeemialtustustietoihin), ei paljastunut fertiiteettiin, raskauteen tai sikiön kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ilmeni ainoastaan pieni muutos luustomuutosten yleisyydessä (yleisten rintakehän lisäkylkiluiden anatomisten muutosten sekä sormi- tai varvasluiden luutumisviivästymien ilmaantuvuuden lisääntyminen) annoksen ollessa enimmillään 7 kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruinen mg/m² annostelukäytäntöön perustuen (systeemialtustustietoa ei ole saatavilla). Lisäksi tutkimuksessa raportoitiin kanin sikiön painon laskua, kun annos oli tiineenä olevalle naaraalle toksinen.

Bupropioni sai moninkertaisina annoksina verrattuna ihmisen terapeuttisiin annoksiin eläinkokeissa aikaan annosriippuvaisesti mm. seuraavia oireita: ataksiaa ja kouristuksia rotilla ja yleistä heikkoutta, vapinaa ja pahoinvointia koirilla ja lisääntynyttä kuolleisuutta molemmilla lajeilla. Koska eläimillä

tapahuu sellaista entsyymattista induktiota, jota ihmisillä ei tapahdu, systeemiset altistukset olivat samankaltaisia kuin ihmisen systeeminen altistuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiudin

Povidoni

Suolahappo

Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Etyyliselluloosa

Hydroksipropyyliselluloosa

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), tyyppi A

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Makrogoli 1500

Trietyylisitraatti

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Makrogoli 8000

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen, läpinäkymätön HDPE-muovipurkki jossa on kierrekorkki, Purkki sisältää 2 pussia, joita ei saa niellä. Toinen pussi sisältää silikageelirakeita ja aktiivihiihtä ja toinen pussi sisältää silikageelirakeita sekä happea absorboivaa ainetta.

Pakkauskoot: 10, 30, 90 tai 500 säädellysti vapauttavaa tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31872

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.06.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05.03.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.09.2021