

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bupropion Sandoz 300 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 300 mg bupropionihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Kermanvalkoinen tai vaaleankeltainen pyöreä tabletti (halkaisija noin 9,3 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”GS2” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bupropion Sandoz 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:aan kerran vuorokaudessa. Peräkkäisten annosten välillä on oltava 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 on hoidettava riittävän pitkään, vähintään kuusi kuukautta, jotta varmistutaan, että he ovat oireettomia.

Unettomuus on hyvin yleinen häiritsevää tapahtuma, 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 alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille (ks. kohta 4.4). Bupropion Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

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 vaihtelee potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, suositeltu annos näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelu 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 eikä pureskella, koska tämä voi suurentaa haittavaikutusten riskiä, myös kouristusten riskiä.

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

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, eikä rebound-vaikutusten ja vieroitusoireiden mahdollisuutta voida sulkea pois.

4.3 Vasta-aiheet

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, joilla on yliherkkyys bupropionille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bupropion Sandoz on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat jotain muuta bupropionia sisältävää lääkevalmistetta, koska kouristusten esiintyvyys on annosriippuvaista ja jotta vältettäisiin yliannostukset.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristukset

Säädellysti vapauttavien bupropionitablettien suositeltua annosta ei saa ylittää, koska bupropioniin liittyy annosriippuvainen kouristusriski. Säädellysti vapauttavia bupropionitabletteja koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa annokset olivat ylimmillään 450 mg/vrk, kouristusten ilmaantuvuus oli noin 0,1 %.

Bupropion Sandoz -valmisteen käyttöön liittyvä riski saada kouristuksia kasvaa, jos potilaalla on altistavia riskitekijöitä, jotka alentavat kouristuskynnystä. Sen vuoksi Bupropion Sandoz -valmistetta on annosteltava varoen potilaille, joilla on yksi tai useampi kouristuskynnystä alentava tekijä. Kaikkien potilaiden osalta on tehtävä arvio mahdollisista altistavista riskitekijöistä, joita ovat:

- sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään alentavan kouristuskynnystä (esim. psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemiset steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit)
- alkoholin väärinkäyttö (ks. myös kohta 4.3)
- aikaisempi päähän kohdistunut vamma
- diabetes, jonka hoitoon käytetään insuliinia tai muita verensokeria alentavia lääkkeitä
- stimulanttien 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 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 lääkevalmisteita 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 tilan kliininen huononeminen

Masennukseen liittyy suurentunut itsemurha-ajatusten, itsetuhoisuuden ja itsemurhan riski (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 itsemurhariski voi suurentua 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 psyykkisiä häiriöitä sairastavilla aikuispotilailla tehtyjä lumekontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, osoitti, että masennuslääkkeitä saaneilla alle 25-vuotiailla potilailla oli suurempi itsetuhoisen käyttäytymisen riski kuin lumelääkettä saaneilla.

Lääkehoitoon on yhdistettävä potilaiden tarkka seuranta, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat suuren itsemurhariskin potilaat, varsinkin hoidon alussa ja kun annosta muutetaan. Potilaille (ja potilaista huolehtiville) on korostettava, että on tärkeää seurata taudin pahenemista, itsetuhoisen käyttäytymisen tai itsemurha-ajatusten ja poikkeavan käyttäytymisen ilmaantumista ja hakea heti lääkärin apua, jos näitä oireita ilmaantuu.

On huomioitava, että jotkin 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 itsetuhoista 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 riski sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, tällaisen vaiheen hoitaminen pelkällä masennuslääkkeellä voi suurentaa sekamuotoiseen/maaniseen tilaan joutumisen todennäköisyyttä. Olemassa oleva rajallinen kliininen tieto bupropionin käytöstä yhdessä mielialaa tasoittavien lääkkeen kanssa potilaille, joilla on todettu kaksisuuntainen mielialahäiriö, viittaa siihen, että vain pieni osa potilaista joutuu maniaan. Ennen masennuslääkityksen aloittamista potilaiden tila on arvioitava riittävästi kaksisuuntaisen mielialahäiriön riskin suhteen. Arviointiin täytyy kuulua yksityiskohtainen psykiatrinen anamneesi, myös lähisuvussa esiintyneet itsemurhat, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja masennustapaukset.

Eläinkokeiden tulokset viittaavat väärinkäytön mahdollisuuteen. Väärinkäyttöä ltiutta 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 pahentua tai ne voivat ilmentyä uudelleen 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 vaikeampia reaktioita voivat olla angioedeema, hengenahdistus/bronkospasmi, anafylaktinen sokki, erythema multiforme tai Stevens–Johnsonin oireyhtymä. Nivelsärkyä, lihassärkyä ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden viivästyneeseen 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 verisuonitaudit

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 vaikea-asteista 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 potilaalta mitataan lähtötilanteen verenpaine- arvot, ja verenpainetta on seurattava varsinkin potilailla, joilla se on ennestään korkea. Bupropion Sandoz -valmisteen käytön lopettamista on harkittava, jos verenpaineessa havaitaan kliinisesti merkittävä nousu.

Bupropionin ja nikotiinilaastarin samanaikainen käyttö voi johtaa verenpaineen nousuun.

Brugadan oireyhtymä

Bupropioni voi paljastaa Brugadan oireyhtymän, sydämen natriumkanavan harvinaisen perinnöllisen sairauden, johon liittyy tyypillisiä EKG-muutoksia (oikean puolen haarakatkos ja ST-segmentin kohoaminen oikeanpuoleisissa rintakytkennoissä), jotka voivat johtaa sydänpysähdykseen tai äkkikuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on Brugadan oireyhtymä tai joiden suvussa on esiintynyt sydänpysähdys tai äkkikuolema.

Erytisryhmät

Pediatriset potilaat

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy suurentunut itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen riski lapsilla ja nuorilla, joilla on vakava masennus ja muita psyykkisiä häiriöitä.

Maksan vajaatoiminta

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

Kaikkia maksan vajaatoimintaa sairastavia 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 metaboliitteina. 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

Tehoa ei ole osoitettu yksiselitteisesti iäkkäillä henkilöillä. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäille potilaille annettiin sama annostus kuin aikuisille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Ei voida kuitenkaan sulkea pois sitä mahdollisuutta, että jotkut iäkkäät ovat herkempiä tälle lääkkeelle.

Vaikutus virtsakokeisiin

Amfetamiiniin kaltaisesta 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 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 injisoitu 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 psyykkisen 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 serotoniinioireyhtymää epäillään, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista on harkittava oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Bupropion Sandoz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per säädellysti vapauttava tabletti 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 Sandoz -valmisteen ja monoamiinioksidaasin estäjien (MAO:n estäjät) yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska yhteiskäyttö lisää haittavaikutusten mahdollisuutta. Irreversibelien MAO:n estäjien käytön lopettamisen ja Bupropion Sandoz -valmisteen käytön aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversibelien MAO:n estäjien 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 päivän ajan viimeisestä bupropioniannoksesta.

Käytettäessä lääkkeitä, joilla on kapea terapeutinen leveys ja jotka ovat pääasiassa CYP2D6-isoentsyymin 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 hyötyjä on verrattava huolellisesti mahdollisiin riskeihin.

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 % ja suurensi sen AUC:tä 40 %.

Bupropionin samanaikainen käyttö digoksiinin kanssa saattaa pienentää digoksiinin pitoisuutta. Tutkimusten välisessä vertailussa digoksiinin AUC_{0-24h} 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 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; CYP2B6:n estäjät: 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 laajalti, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan 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 annosriippuvaisesti altistusta bupropionille ja sen tärkeimmille metaboliiteille noin 20–80 % (ks. kohta 5.2). Samoin 600 mg efavirensiä kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan pienensi bupropionialtistusta 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 tapahtumat – 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, joissakin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu neuropsykiatrisista tapahtumista tai heikentyneestä alkoholinsiedosta potilailla, jotka ovat nauttineet alkoholia bupropionihoidon aikana. Alkoholin käyttö Bupropion Sandoz -hoidon aikana on minimoitava tai sitä on 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 kanssa (lukuun ottamatta desipramiini ja sitalopraami), bentsodiatsepiinien kanssa (lukuun ottamatta diatsepaami) 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 raskaustuloksia koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu äidin ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuvan bupropionialtistuksen liittyvän sikiön suurentuneeseen riskiin saada tiettyjä synnyttäisiä kardiovaskulaarisia epämuodostumia, erityisesti kammioväliseinäaukkoja ja vasemman ulosvirtauskanavan vikoja. Nämä löydökset eivät ole yhdenmukaisia kaikissa tutkimuksissa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Bupropion Sandoz -valmistetta voi käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti tarpeen ja muut hoidot eivät sovi.

Imetys

Bupropioni ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Bupropion Sandoz -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla bupropionin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ilmennyt näyttöä 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 ja kognitiivisia taitoja. Potilaiden on sen vuoksi oltava varovaisia autolla ajaessa tai koneita käyttäessä, 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Veri ja imukudos Immuunijärjestelmä*	Tuntematon	Anemia, leukopenia ja trombosytopenia
	Yleinen	Yliherkkyysoireet kuten nokkosihottuma
	Hyvin harvinainen	Vaikkeammat yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema, dyspnea/bronkospasmi ja anafylaktinen sokki. Nivelsärkyä, lihassärkyä ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden viivästyneeseen yliherkkyyteen viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumitautia.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia
	Melko harvinainen	Painon lasku
	Hyvin harvinainen	Verensokeriarvojen muutokset
	Tuntematon	Hyponatremia
Psykkiset häiriöt	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
	Tuntematon	Itsemurha-ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen***, 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, pyörtymisen
	Tuntematon	Serotoniinioireyhtymä****
Silmät	Yleinen	Näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia
	Hyvin harvinainen	Sydämentykytys
Verisuonisto	Yleinen	Verenpaineen kohoaminen (joskus vaikea), punastuminen
	Hyvin harvinainen	Vasodilataatio, asentohypotensio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, maha-suolikanavan häiriöt, kuten pahoinvointi ja oksentelu
	Yleinen	Vatsakivut, 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
	Tuntematon	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 Virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kuume, rintakipu, voimattomuus

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

** Kouristusten ilmaantuvuus on noin 0,1 % (1/1 000). Yleisin kouristustyyppi on yleistynyt toonisklooninen kouristus. Tämäntyyppinen kouristus voi joskus johtaa postiktiaaliseen 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. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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, tajunnan menetystä ja/tai EKG-muutoksia, kuten johtumishäiriöitä (mukaan lukien QRS-ajan pidentyminen), arytmioita ja takykardiaa. QTc-ajan pidentymistä on myös raportoitu, mutta yleensä yhdessä QRS-ajan pidentymisen ja tihentyneen sykkeen kanssa. Vaikka useimmat potilaat toipuivat ilman seuraamuksia, bupropioniin liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu joissain harvinaisissa tapauksissa, joihin on liittynyt suuri lääkkeen yliannostus. Myös serotoniinireseptoreihin on raportoitu.

Hoito: Sairaalahoidon suositellaan, mikäli potilas on ottanut yliannoksen. EKG:tä ja vitaalinelintointia on tarkkailtava.

Varmista, että hengitystiet ovat auki ja että hapensaanti ja hengitys ovat riittäviä. Lääkehoitoa 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: N06AX12

Vaikutusmekanismi

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

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

Kliininen teho

Bupropionin antidepressiivistä vaikutusta tutkittiin kliinisessä ohjelmassa, jossa oli kaikkiaan 1 155 bupropioni XR:ää (extended-release) käyttävää potilasta ja 1 868 bupropioni SR:ää (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 bupropioni XR lääkevalmistetta.

Bupropioni XR oli tilastollisesti parempi kuin lumelääke mitattaessa paranemista Montgomery-Åsberg-depressionarviointiaasteikon (MADRS) kokonaistuloksella toisessa kahdesta samanlaisesta tutkimuksesta, joissa käytettiin annoksia 150–300 mg. Vaste ja remissioon 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 vakavaa masennusta sairastavilla potilailla toinen oli lumekontrolloitu tutkimus ja toinen aktiivikontrolloitu tutkimus.

Relapsin estotutkimuksessa potilaat, jotka saivat vasteen kahdeksan viikon avoimesta bupropioni SR (300 mg/vrk) -akuuttihoitosta, satunnaistettiin saamaan joko bupropioni SR:ää tai lumetta 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 bupropioni SR -potilaista ja 48 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Kliininen turvallisuus

Kansainvälisessä Pregnancy Registry -rekisterissä on prospektiivisesti havaittu synynnäisten 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 synynnäisiä epämuodostumia tai kardiovaskulaarisia epämuodostumia kuin muita masennuslääkkeitä saaneilla.

Retrospektiivisessä analyysissä, jossa käytettiin National Birth Defects Prevention Study -tutkimuksesta 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 muuntyyppisiin sydänvikoihin, eikä yhteyttä havaittu tarkasteltaessa kaikkia sydänvikoja yhtenä ryhmänä.

Slone Epidemiology Center Birth Defects Study -tutkimuksen aineiston lisäanalyyseissa 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 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 160 ng/ml plasmassa (C_{max}) 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 samankaltainen 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 ihmisen rintamaitoon. 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 laajalti. Plasmasta on tunnistettu kolme farmakologisesti aktiivista metaboliittia: hydroksibupropioni ja sen aminoalkoholi-isomeerit, treohydrobupropioni ja erytrohydrobupropioni. Näillä voi olla kliinistä merkitystä, koska niiden pitoisuudet plasmassa ovat joko yhtä suuria tai suurempia kuin bupropionin. Aktiiviset metaboliitit metaboloituvat edelleen inaktiivisiksi metaboliiteiksi (joista joitakin ei ole täysin karakterisoitu 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 erytrohydrobupropionin kykyä estää sytokromi P450:tä ei ole tutkittu.

Bupropioni ja hydroksibupropioni estävät CYP2D6-isoentsyymejä, Ki-arvot ovat 21 ja 13,3 μ M (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 entsyymaattista induktiota.

Eliminaatio

Kun ihmisille annettiin 200 mg ¹⁴C-bupropionia, 87 % radioaktiivisesta annoksesta mitattiin virtsasta ja 10 % ulosteesta. Vain 0,5 % bupropioniannoksesta erittyi muuttumattomana, mikä sopii yhteen sen kanssa, että bupropionin tiedetään metaboloituvan laajalti. Alle 10 % tästä ¹⁴C-annoksesta mitattiin virtsasta aktiivisina metaboliitteina.

Oraalisesti otetun bupropionin näennäisen puhdistuman keskiarvo on noin 200 l/h ja eliminaation puoliintumisaajan keskiarvo noin 20 tuntia.

Hydroksibupropionin eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Treohydrobupropionin ja erytrohydrobupropionin 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 ulosteesta.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Bupropionin ja sen tärkeimpien aktiivisten metaboliittien eliminaatio voi olla heikentynyttä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Rajallinen tieto potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta tai keskivaikea 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 keskivaikea kirroosi, verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin, vaikkakin potilaiden mittaustuloksissa todettiin muita suurempaa yksilöllistä vaihtelua (ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksakirroosi, bupropionin C_{max} oli huomattavasti korkeampi ja AUC suurempi (keskimääräinen ero noin 70 % ja 3-kertainen) ja vaihtelu oli suurempaa kuin terveillä vapaaehtoisilla; puoliintumisaajan keskiarvo oli myös pitempi (noin 40 % pitempi). Hydroksibupropionin C_{max} -keskiarvo oli alhaisempi (noin 70 % alhaisempi), AUC-keskiarvo oli yleensä suurempi (noin 30 % suurempi), T_{max} -mediaani oli myöhäisempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja puoliintumisaajan keskiarvo oli pitempi (noin 4-kertainen) verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Treohydrobupropionin ja ertyhydrobupropionin kohdalla C_{max} -keskiarvo oli yleensä alhaisempi (noin 30 % alhaisempi), AUC-keskiarvo korkeampi (noin 50 % korkeampi), T_{max} -mediaani oli myöhäisempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja puoliintumisaajan keskiarvo oli pitempi (noin 2-kertainen) kuin terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Iäkkäillä tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia. Kerta-annostelua koskevassa tutkimuksessa 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, etteivätkö iäkkäät potilaat voisi olla herkempiä (ks. kohta 4.4.).

Bupropionin vapautuminen *in vitro* käytettäessä alkoholia

In vitro -tutkimukset osoittivat, että korkeissa alkoholipitoisuuksissa (20 % ja sitä suuremmissa) 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 systeemialtustustietoihin), ei paljastunut hedelmällisyyteen, raskauteen tai sikiönkehitykseen 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/m^2 annostelukäytäntöön perustuen (systeemialtustustieto 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 tapahtuu sellaista entsyymi-induktiota, jota ihmisillä ei tapahdu, systeemiset altistukset olivat samankaltaisia kuin ihmisen systeeminen altistuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla.

Maksamuutoksia on havaittu eläinkokeissa, mutta nämä ovat seurausta maksaentsyymejä indusoivasta aineesta. 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 nisäkässoluille, minkä vuoksi sitä ei pidetä ihmiselle genotoksisena aineena. Hiiri- ja rottakokeet vahvistavat, ettei bupropioni ole karsinogeeninen näille lajeille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Povidoni
Kysteinihydrokloridimonohydraatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Glyserolidibehenaatti
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Etyyliselluloosa
Povidoni
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Makrogoli
Trietyylisitraatti

Painomuste

Shellakka
Musta rautaoksidi (E 172)
Propyleeniglykoli
Ammoniumhydroksidi 28 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Alu/PVC-Alu-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 10, 30, 60 tai 90 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)

39728

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bupropion Sandoz 300 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett med modifierad frisättning innehåller 300 mg bupropionhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning

Gräddvita till ljusgula, runda tabletter (diameter cirka 9,3 mm) präglade med "GS2" på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bupropion Sandoz 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 ska vara ett intervall om minst 24 timmar mellan två på varandra följande doser.

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

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

Sömlöshet är en mycket 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).

Pediatrik population

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

Äldre

Effekt har inte entydigt visats hos äldre. I en klinisk prövning följde äldre patienter samma dosregim som för vuxna (se ”Vuxna” ovan). Det kan inte uteslutas att vissa äldre kan vara känsligare för detta läkemedel.

Nedsatt leverfunktion

Bupropion Sandoz ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). På grund av ökad variabilitet i farmakokinetiken hos patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning är den rekommenderade dosen hos dessa patienter 150 mg en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

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

Bupropion Sandoz tabletter kan tas med eller utan mat.

Utsättning av behandling

Trots att utsättningsreaktioner (mätta som spontant rapporterade händelser snarare än med skattningskalor) inte har observerats i kliniska prövningar med bupropion 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

Överkänslighet mot bupropion eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Bupropion Sandoz är kontraindicerat hos patienter som använder något annat läkemedelspreparat innehållande bupropion, eftersom förekomsten av krampanfall är dosberoende samt för att undvika överdosering.

Bupropion Sandoz är kontraindicerat hos patienter med en krampsjukdom eller tidigare krampanfall i anamnesen.

Bupropion Sandoz hos är kontraindicerat hos patienter med en känd tumör i centrala nervsystemet.

Bupropion Sandoz är kontraindicerat för patienter hos vilka plötsligt avbrytande av pågående läkemedelsbehandling (särskilt bensodiazepiner eller bensodiazepinbesläktade läkemedel) eller av alkoholmissbruk i något skede av behandlingen kan tänkas öka risken för krampanfall.

Bupropion Sandoz är kontraindicerat hos patienter med svår levercirros.

Bupropion Sandoz är kontraindicerat hos patienter som har eller tidigare har fått diagnosen bulimi eller anorexia nervosa.

Samtidig användning av Bupropion Sandoz 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 Bupropion Sandoz. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

4.4 Varningar och försiktighet

Krampanfall

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

Det föreligger en ökad risk för krampanfall vid användning av Bupropion Sandoz i närvaro av predisponerande riskfaktorer som sänker kramptröskeln. Bupropion Sandoz ska 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, vilka 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.

Bupropion Sandoz ska utsättas och inte återinsättas hos patienter som får ett 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, sömnlöshet, 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 iakttas 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 (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, ska patienten följas noggrant tills 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 inleds har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och ska observeras noga under behandlingen.

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

Patienter som behandlas med antidepressiva, och speciellt sådana som löper en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga särskilt i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienterna (och personerna som vårdar dem) ska uppmanas att vara observanta på tecken på klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana symtom 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, inklusive 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 svåra, uppkommer hastigt eller om de inte förekom i patientens symtombild från början.

Neuropsykiatriska symtom, inklusive 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 på 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 sannolikheten för att utlösa blandtillstånd/mani hos patienter med riskfaktorer för bipolär sjukdom. Begränsade kliniska data om användning av bupropion i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel hos patienter med bipolär sjukdom i anamnesen tyder på en låg förekomst av övergång till mani. Innan behandling med ett antidepressivt läkemedel inleds ska patienterna undersökas i tillräcklig omfattning för att kunna avgöra om de har riskfaktorer för bipolär sjukdom. Sådana undersökningar ska innefatta detaljerad psykiatrisk anamnes, inklusive familjeanamnes avseende suicid, bipolär sjukdom och depression.

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

Den kliniska erfarenheten 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 Bupropion Sandoz ska avbrytas omedelbart om patienten får överkänslighetsreaktioner under behandlingen. Behandlande läkare bör vara medvetna om att symtomen kan progrediera eller återkomma efter att behandlingen avslutats och bör se till att symtomatisk behandling ges under tillräckligt lång tid (minst en vecka). Typiska symtom inkluderar hudutslag, klåda, urtikaria eller bröstsmärtor, men svårare reaktioner som angioödem, dyspné/bronkospasm, anafylaktisk chock, *erythema multiforme* eller Stevens-Johnsons syndrom kan förekomma. Artralgi, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom som tyder på sent insättande överkänslighet (se avsnitt 4.8). Efter utsättande av bupropion och påbörjad behandling med antihistamin eller kortikosteroider förbättrades symtomen hos de flesta patienterna och upphörde helt efter en tid.

Kardiovaskulära sjukdomar

Den kliniska erfarenheten 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 hypertoni, som i vissa fall kan vara svår (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 ska mätas i början av behandlingen och följas upp regelbundet, speciellt hos patienter med befintlig hypertoni. Om en kliniskt signifikant blodtrycksförhöjning observeras ska utsättning av behandlingen med Bupropion Sandoz övervägas.

Samtidig användning av bupropion och nikotinplåster kan resultera i blodtryckshöjningar.

Brugada syndrom

Bupropion kan manifesteras Brugada syndrom, en sällsynt ärftlig sjukdom i natriumkanalen i hjärtat med karakteristiska EKG-förändringar (högergrenblock och ST-segmenthöjning i höger prekordialavledningarna), som kan leda till hjärtstopp och plötslig död. Försiktighet rekommenderas hos patienter med Brugada syndrom eller med en historik av hjärtstopp eller plötslig död i familjen.

Speciella patientgrupper

Pediatrisk population

Behandling med antidepressiva läkemedel är associerad med en ökad risk för suicidtankar och suicidalt beteende hos barn och ungdomar med egentlig depression och andra psykiska sjukdomar.

Nedsatt leverfunktion

Bupropion metaboliseras i stor utsträckning i 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 medelsvår levercirros jämfört med friska frivilliga, men plasmanivåerna av bupropion visade en större variabilitet mellan enskilda patienter. Av denna anledning ska Bupropion Sandoz användas med försiktighet hos patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Samtliga patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noga avseende eventuella biverkningar (t.ex. sömnlöshet, muntorrhet, krampanfall) som kunde tyda på höga nivåer av aktiv substans eller metaboliter.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Effekt har inte entydigt visats hos äldre personer. I en klinisk prövning följde äldre personer samma dosregim som för vuxna (se avsnitten 4.2 och 5.2). Större känslighet hos vissa äldre individer kan inte uteslutas.

Påverkan på urintester

Eftersom bupropion har en amfetaminliknande 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

Bupropion Sandoz är endast avsett för oral användning. Inhalation av krossade tabletter eller injektion 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 intranasalt 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 Bupropion Sandoz används samtidigt med ett serotonergt preparat, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva 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 dosökningar.

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. hyperreflexi, bristande koordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar, diarré). Om serotonergt syndrom misstänks ska en dosreducering eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Bupropion Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett med modifierad frisättning, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom hämmare av monoaminoxidaser A och B också förstärker de katekolaminerga effekterna, genom en annan mekanism än bupropion, är samtidig användning av Bupropion Sandoz och monoaminoxidashämmare (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 Bupropion Sandoz. 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 frivilliga, som var kända snabba CYP2D6-metaboliserare, resulterade i stora (2- till 5-faldiga) ökningar 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 lägsta nivån inom doseringsintervallet för det samtidigt givna läkemedlet. Sådana läkemedel inkluderar vissa antidepressiva (t.ex. desipramin, imipramin), antipsykotika (t.ex. risperidon, tiordazin), betablockerare (t.ex. metoprolol), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och typ 1C-antiarytmika (t.ex. propafenon, flekainid). Om Bupropion Sandoz läggs till en redan pågående behandling med ett sådant läkemedel ska behovet av dossänkning av det andra läkemedlet övervägas. I dessa fall ska den förväntade nyttan av behandling med Bupropion Sandoz noggrant vägas mot de potentiella riskerna.

Efter godkännandet för försäljning har det förekommit rapporter om serotonergt syndrom. Detta är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppkomma när Bupropion Sandoz används samtidigt med ett serotonergt preparat, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva 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-läkemedel) primärt inte metaboliseras via CYP2D6 gav bupropion i en studie förhöjning av C_{max} och AUC för citalopram med 30 % respektive 40 %.

Samtidig administrering av digoxin och bupropion kan minska digoxinnivåerna. Digoxin AUC_{0-24h} minskade, och njurclearance ökade hos friska frivilliga, baserat på en korsvis jämförande studie. Läkare ska vara medvetna om att digoxinnivåerna kan öka i samband med att behandlingen med bupropion avslutas. Patienterna ska därför 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: cyklofosfamid, ifosfamid och CYP2B6-hämmare: orfenadrin, tiklopidin, klopido-rel) 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 hydroxybupropion är för närvarande inte kända.

Metamizol kan inducera metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4. Samtidig administrering av metamizol och bupropion kan orsaka en minskning av plasmakoncentrationerna av bupropion med en potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför ska försiktighet iaktas när metamizol administreras samtidigt; kliniska svar och/eller nivåer av aktiv substans ska övervakas där så är lämpligt.

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 frivilliga 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 innefatta 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.

Övrig information om interaktioner

Insättande av Bupropion Sandoz till patienter som använder antingen levodopa eller amantadin samtidigt ska 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 neuropsykiatriska biverkningar eller minskad tolerans för alkohol i sällsynta fall rapporterats under behandling med bupropion. Alkoholintag bör därför minimeras eller undvikas under behandlingen med Bupropion Sandoz.

Farmakokinetiska studier av samtidig användning av bupropion och bensodiazepiner saknas. Baserat på metabolism *in vitro* saknas grunder för sådan interaktion. Efter samtidig tillförsel av bupropion och diazepam till 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. Den kliniska erfarenheten av användning i kombination med johannesört är också begränsad.

Samtidig användning av Bupropion Sandoz och nikotinplåster kan resultera i blodtrycksförhöjning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Några epidemiologiska studier av graviditetsutfall efter att modern exponerats för bupropion under den första trimestern har rapporterat ett samband med ökad risk för vissa medfödda kardiovaskulära missbildningar, speciellt ventrikelseptumdefekter och defekt i hjärtats vänstra utflöde. Dessa resultat

är inte konsekventa mellan studierna. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktions- toxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Bupropion Sandoz skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med bupropion och alternativa behandlingar inte är möjliga.

Amning

Bupropion och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Bupropion Sandoz efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av bupropion på fertilitet hos människa. En reproduktionsstudie 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. Patienterna ska därför vara försiktiga med att framföra fordon eller använda maskiner tills de är tillräckligt säkra på att Bupropion Sandoz 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).

Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Anemi, leukopeni och trombocytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria
	Mycket sällsynta	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.
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet
	Mindre vanliga	Viktförlust
	Mycket sällsynta	Blodsockerrubbningar
	Ingen känd frekvens	Hyponatremi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Sömlöshet (se avsnitt 4.2)
	Vanliga	Agitation, ångest
	Mindre vanliga	Depression (se avsnitt 4.4), konfusion
	Mycket sällsynta	Aggression, fientlighet, irritabilitet, rastlöshet, hallucinationer, onormala

		drömmar inklusive mardrömmar, depersonalisation, vanföreställningar, paranoida tankar
	Ingen känd frekvens	Suicidtankar och suicidalt beteende***, psykos, dysfemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Tremor, yrsel, smakförändringar
	Mindre vanliga	Koncentrationssvårigheter
	Sällsynta	Krampanfall (se nedan)**
	Mycket sällsynta	Dystoni, ataxi, parkinsonism, koordinationssvårigheter, minnesstörningar, parestesier, synkope
	Ingen känd frekvens	Serotonergt syndrom****
Ögon	Vanliga	Synstörningar
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi
	Mycket sällsynta	Palpitationer
Blodkärl	Vanliga	Förhöjt blodtryck (ibland allvarligt), rodnad
	Mycket sällsynta	Vasodilatation, postural hypotension
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, gastrointestinala störningar inkluderande illamående och kräkning
	Vanliga	Buksmärta, förstoppning
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, ikterus, hepatit
Hud och subkutan vävnad*	Vanliga	Utslag, klåda, svettningar
	Mycket sällsynta	Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom, försämring av psoriasis
	Ingen känd frekvens	Förvärrat systemiskt lupus erythematosus-syndrom, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Muskelryckningar
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Täta urinrängningar och/eller urinretention Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber, bröstsmärta, kraftlöshet

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

** Incidensen av krampanfall är ca 0,1 % (1/1 000). 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 förekomma som en konsekvens av en interaktion mellan bupropion och ett serotonergt läkemedel som t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller en selektiv 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

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 dåsigheit, medvetlöshet och/eller EKG-förändringar såsom retledningsrubbningsar (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 inget känt antidot mot bupropion. Vidare omhändertagande ska anpassas efter kliniskt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX12

Verkningsmekanism

Bupropion är en selektiv neuronal återupptagshämmare av katekolaminer (noradrenalin och dopamin) med minimal effekt på återupptaget av indolaminer (serotonin) och hämmar inte någondera av monoaminoxidaserna.

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 1 155 bupropion XR-patienter och 1 868 bupropion SR-patienter med egentlig depression. Sju av studierna undersökte effekten av bupropion XR: 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 bupropion SR vara stödjande baserat på bioekvivalensen av bupropion XR (en gång dagligen) med SR-tabletten (två gånger dagligen).

Bupropion XR 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 dosintervallet 150 mg–300 mg. Graden av svar och remission var också statistiskt signifikant högre för bupropion XR jämfört med placebo. I en tredje studie på äldre patienter uppnåddes inte statistiskt säkerställd skillnad jämfört med placebo för den primära parametern medelförändring från utgångsläget i MADRS (endpoint Last Observation Carried Forward), dock sågs statistiskt signifikanta effekter i en sekundär analys (Observer Case).

Signifikant fördel visades för den primära endpointen i 2 av 4 amerikanska studier med bupropion XR (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 bupropion SR (300 mg/dag) till antingen bupropion SR eller placebo i ytterligare 44 veckor. Bupropion 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 bupropion 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 var 9/675 (1,3 %).

I en retrospektiv studie var det ingen ökad andel medfödda missbildningar eller kardiovaskulära missbildningar 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 bupropionanvändning. Dock observerades ett statistiskt signifikant samband för ventrikelseptumdefekt efter användning av enbart bupropion under den första trimestern.

I en studie på friska frivilliga observerades ingen kliniskt signifikant effekt av bupropiontabletter 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 frivilliga 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 plasmakoncentrationerna av erytrohydrobupropion är jämförbara med de för bupropion. Maximala plasmakoncentrationer av hydroxibupropion uppnås efter 7 timmar, och motsvarande tid för trehydrobupropion och erytrohydrobupropion är 8 timmar. C_{max} och AUC av bupropion och dess aktiva metaboliter hydroxibupropion och trehydrobupropion ökar proportionellt med dosen 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 bupropiontabletter med modifierad frisättning påverkas inte signifikant vid samtidigt intag av föda.

Distribution

Bupropion distribueras i hög utsträckning med en skenbar distributionsvolym på cirka 2 000 liter. Plasmaproteinbindningen för bupropion, hydroxibupropion och trehydrobupropion är måttlig (84 %, 77 % respektive 42 %).

Bupropion och dess aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier visar att bupropion och dess aktiva metaboliter passerar blod-hjärnbarriären och placentan. Studier med positronemissionstomografi (PET) hos friska frivilliga visar att bupropion penetrerar CNS och binds till striatala dopaminåterupptagstransportörer (cirka 25 % vid dosen 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 erytrohydrobupropion. 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 inte är fullständigt identifierade men kan innefatta konjugat) 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 erytrohydrobupropions hämmande potential på cytokrom P450 har inte studerats.

Bupropion och hydroxibupropion är båda hämmare av isoenzymet CYP2D6 med K_i -värden på 21 respektive 13,3 μM (se avsnitt 4.5).

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

Eliminering

Efter oral administrering av 200 mg ^{14}C -bupropion till människa påvisades 87 % och 10 % av den tillförda radioaktiva dosen 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}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 eliminationshalveringstiden för bupropion är cirka 20 timmar.

Eliminationshalveringstiden för hydroxibupropion är cirka 20 timmar. Halveringstiden för trehydrobupropion och erytrohydrobupropion 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 tabletten med modifierad frisättning kan förbli intakt under passagen genom magtarmkanalen och elimineras i avföringen.

Speciella patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Elimineringen av bupropion och dess aktiva huvudmetaboliter kan minska hos patienter med nedsatt njurfunktion. Begränsade data från patienter med njursvikt i terminalfas eller medelsvår till svår

njurfunktionsnedsättning tyder på att exponeringen för bupropion och/eller dess metaboliter var ökad (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det var ingen statistiskt signifikant skillnad i farmakokinetiken för bupropion och dess aktiva metaboliter hos patienter med lindrig till medelsvår cirros jämfört med friska frivilliga. 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 frivilliga. 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 de genomsnittliga halveringstiderna var längre (ungefär 4 gånger) i jämförelse med hos friska frivilliga. För trehydrobupropion och erythrohydrobupropion tenderade genomsnittligt C_{\max} att vara lägre (ca 30 %), genomsnittligt AUC högre (ca 50 %), median T_{\max} uppträdde senare (ca 20 timmar) och den genomsnittliga halveringstiden förlängdes (ungefär 2 gånger) i jämförelse med hos friska frivilliga (se avsnitt 4.3).

Äldre

Farmakokinetiska studier på äldre har visat varierande resultat. En enkeldosstudie visade att farmakokinetiken för bupropion och dess metaboliter inte skiljer sig mellan äldre och yngre vuxna. En annan farmakokinetisk studie, med enkeldos 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 *in vitro* vid användning av alkohol

In vitro-försök visade att vid höga alkoholkoncentrationer (20 % och högre) frisätts bupropion snabbare från tabletter med 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 med 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 mg/m^2 (inga systemiska uppgifter gällande exponering är tillgängliga) visade endast en liten ökning av antalet skelettförändringar (ökad incidens 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 djurstudier med bupropion givet 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 leverenzym-inducerare. Vid rekommenderade doser hos människa inducerar bupropion inte 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

Povidon
Cysteinhydrokloridmonohydrat
Vattenfri, kolloidal kiseldioxid
Glyceroldibehenat
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Etylcellulosa
Povidon
Hydratiserad, kolloidal kiseldioxid
Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer (1:1)
Natriumlaurylsulfat
Polysorbat 80
Makrogol
Trietylcitrat

Tryckfärg

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroxid 28 %

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC-Alu-blister

Förpackningsstorlekar: 10, 30, 60 eller 90 tabletter med modifierad frisättning.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39728

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.12.2022