

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paritdam 300 mg tablett med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 300 mg bupropionhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting.

Kremhvitt til svakt gul, rund tablett merket "GS2" på den ene siden og blank på den andre siden. Tablettens diameter er ca. 9,3 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Paritdam er indisert for behandling av alvorlige depressive episoder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Paritdam er kun tilgjengelig i 300 mg styrke. For dosen 150 mg må du bruke det andre egnede legemiddelet som er tilgjengelig på markedet.

Bruk hos voksne

Anbefalt startdose er 150 mg én gang daglig. En optimal dosering kunne ikke fastslås ut fra kliniske studier. Hvis tilstanden ikke forbedres i løpet av 4 ukers behandling med 150 mg, kan dosen økes til 300 mg, gitt én gang daglig. Det bør være et intervall på minst 24 timer mellom hver dose.

Innsettende effekt av bupropion er rapportert 14 dager etter behandlingsstart. Full antidepressiv effekt av Paritdam kan kreve flere ukers behandling. Dette gjelder generelt for all behandling med antidepressiva.

For å sikre symptomfrihet, bør pasienter med depresjon gis tilstrekkelig behandling over en periode på minst 6 måneder.

Søvnløshet er en svært vanlig bivirkning og er ofte forbigående. Søvnløshet kan reduseres ved å unngå dosering rett før sengetid (forutsatt at det går minst 24 timer mellom dosene).

Pediatrik populasjon

Paritdam er ikke indisert til behandling av barn eller ungdom under 18 år (se pkt. 4.4). Sikkerhet og effekt av Paritdam hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Effekten hos eldre er ikke entydig demonstrert. I en klinisk studie, fulgte eldre pasienter det samme doseringsregimet som for voksne (se "Bruk hos voksne"). Økt følsomhet hos enkelte eldre kan ikke utelukkes.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Paritdam skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). På grunn av økt variasjon i farmakokinetikken hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er anbefalt dosering for disse pasientene 150 mg én gang daglig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Anbefalt dosering for disse pasientene er 150 mg én gang daglig, da bupropion og dens aktive metabolitter kan akkumulere i større grad enn vanlig i denne pasientgruppen (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Paritdam tablett skal svelges hele. Tablettene må ikke deles, knuses eller tygges. Dette kan føre til en økt risiko for bivirkninger, inkludert krampeanfall.

Paritdam kan tas uavhengig av måltid.

Seponering

En nedtrappingsperiode bør vurderes, selv om seponeringsreaksjoner (målt ved spontanrapportering, framfor hyppighetsskalaer) ikke ble observert i kliniske studier med Paritdam. Bupropion er en selektiv hemmer av nevronalt reopptak av katekolaminer. En "rebound"-effekt eller seponeringsreaksjoner kan derfor ikke utelukkes.

4.3 Kontraindikasjoner

Paritdam er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor bupropion eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Paritdam er kontraindisert hos pasienter som samtidig behandles med andre legemidler som inneholder bupropion, fordi forekomsten av krampeanfall er doserelatert og for å unngå overdosering.

Paritdam er kontraindisert hos pasienter med nåværende eller tidligere historie med krampeanfall.

Paritdam er kontraindisert hos pasienter med kjent svulst i sentralnervesystemet.

Paritdam er kontraindisert hos pasienter som når som helst under behandlingen, gjennomgår en brå avvenning fra alkohol eller andre legemidler som er kjent for å senke krampeterskelen ved seponering (særlig benzodiazepiner og benzodiazepinlignende forbindelser).

Paritdam er kontraindisert hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

Paritdam er kontraindisert hos pasienter som har eller tidligere har hatt bulimi eller anorexia nervosa-diagnose.

Samtidig bruk av Paritdam og monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert. Det bør gå minst 14 dager etter seponering av irreversible MAO-hemmere før oppstart av behandling med Paritdam. For reversible MAO-hemmere vil et opphold på 24 timer være tilstrekkelig.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Krampeanfall

Anbefalt dose av bupropion tablett med modifisert frisetting må ikke overskrides, fordi bupropion er assosiert med en doserelatert risiko for krampeanfall. I kliniske studier med bupropion tablett med modifisert frisetting var samlet hyppighet av kramper ved doser opptil 450 mg/dag ca. 0,1 %.

Det er økt risiko for kramper ved bruk av Paritdam hos pasienter med predisponerende risikofaktorer som senker krampeterskelen. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Paritdam hos pasienter med en eller flere predisponerende risikofaktorer som senker krampeterskelen.

Alle pasienter bør utredes for disponerende risikofaktorer som inkluderer:

Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å senke krampeterskelen (f. eks. antipsykotika, antidepressiva, midler mot malaria, tramadol, teofyllin, steroider til systemisk bruk, kinoloner og sederende antihistaminer)

- Alkoholmisbruk (se pkt. 4.3)
- Tidligere hodetraume
- Diabetes behandlet med hypoglykemiske midler eller insulin
- Bruk av stimulantia eller anorektiske preparater

Behandlingen med Paritdam skal avbrytes og frarådes til pasienter som får kramper i løpet av behandlingen.

Interaksjoner (se pkt. 4.5)

På grunn av farmakokinetiske interaksjoner, kan plasmanivået av bupropion og dens metabolitter endres, noe som kan øke sannsynligheten for bivirkninger (f. eks. munntørrhet, søvnløshet, krampeanfoll). Forsiktighet bør derfor utvises når bupropion gis samtidig med legemidler som induserer eller hemmer metabolismen av bupropion.

Bupropion hemmer metabolismen via cytokrom P450 2D6. Forsiktighet må derfor utvises ved samtidig behandling med legemidler som metaboliseres av dette enzymet.

Det er vist i litteraturen at legemidler som hemmer CYP2D6 kan føre til redusert konsentrasjon av endoksifen, som er den aktive metabolitten av tamoksifen. Bruk av bupropion, som er en hemmer av CYP2D6, skal derfor unngås under behandling med tamoksifen hvis mulig (se pkt. 4.5).

Nevropsykiatri

Selvord/selvordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Pasientene bør følges nøye opp inntil bedring oppnås, siden bedring ikke alltid inntreer i løpet av de første ukene av behandlingen. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen.

En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske forsøk på voksne pasienter yngre enn 25 år med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for suicidal adferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo.

Behandling av pasienter, særlig de med høy risiko, krever nøye oppfølging. Dette gjelder spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert adferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp umiddelbart dersom disse symptomene oppstår.

Det bør understrekes at utvikling av noen nevropsykiatriske symptomer kan relateres både til underliggende sykdomstilstand eller til antidepressiv behandling (se "Nevropsykiatriske symptomer inkludert mani og bipolar lidelse" nedenfor, samt pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises ved doseringsendringer, inkludert eventuell seponering hos pasienter som opplever suicidal tankegang/oppførsel. Dette gjelder spesielt hvis disse symptomene er alvorlige, hvis de oppstår plutselig, eller hvis de ikke var en del av pasientens umiddelbare symptomer.

Nevropsykiatriske symptomer inkludert mani og bipolar lidelse

Nevropsykiatriske symptomer er rapportert (se pkt. 4.8). Spesielt psykotiske og maniske symptomer er observert, hovedsakelig hos pasienter med en tidligere kjent psykotisk lidelse. I tillegg kan en depressiv episode være en innledende indikasjon på bipolar lidelse. Det er generelt antatt (selv om det ikke er klarlagt i kontrollerte studier) at behandling av slike episoder med ett antidepressivum alene, kan øke sannsynligheten for å fremskynde en blandet ("mixed")/manisk episode hos pasienter med risiko for bipolar lidelse. Begrensede kliniske data om bruk av bupropion i kombinasjon med stemningsstabiliserende midler hos pasienter med tidligere bipolar lidelse, indikerer en lav hyppighet av overgang til manisk tilstand. Forut for antidepressiv behandling, bør pasientene screenes tilfredsstillende for å avgjøre om de er i faresonen for bipolar lidelse. Denne screeningen bør inkludere en detaljert psykiatrisk sykehistorie, samt om det tidligere har forekommet selvmord, bipolar lidelse eller depresjon i familien.

Data fra dyrestudier antyder et misbrukspotensiale. Studier vedrørende tilbøyelighet til misbruk hos mennesker samt utstrakt klinisk erfaring, viser imidlertid at bupropion har lavt potensial for misbruk.

Den kliniske erfaring ved bruk av bupropion hos pasienter under elektrokonvulsiv behandling (ECT), er begrenset. Forsiktighet bør utvises hos pasienter som er under ECT-behandling og samtidig behandles med bupropion.

Hypersensitivitet

Behandlingen med Paritdam bør umiddelbart avbrytes hvis pasienten opplever hypersensitivitetsreaksjoner under behandlingen. Legen bør være oppmerksom på at symptomene kan utvikle seg videre eller komme tilbake etter seponering av Paritdam, og må forsikre seg om at symptomatisk behandling blir gitt i tilstrekkelig lang tid (minst en uke). Typiske symptomer inkluderer hudutslett, pruritus, urtikaria eller smerter i brystet, men mer alvorligere symptomer kan inkludere angioødem, dyspné/bronkospasme, anafylaktisk sjokk, erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom. Artralgi, myalgi og feber er også blitt rapportert i sammenheng med utslett og andre symptomer som kan tyde på forsinket hypersensitivitet (se pkt. 4.8). Hos de fleste pasienter bedret symptomene seg etter seponering av bupropion, samt etter oppstart av behandling med antihistamin eller kortikosteroider, og forsvant over tid.

Hjertelidelser

Det er begrenset klinisk erfaring ved bruk av bupropion mot depresjon hos pasienter med hjertelidelser. Forsiktighet bør utvises ved behandling av denne pasientgruppen. Bupropion ble imidlertid godt tolerert hos pasienter med iskemisk hjertelidelse i røykeavvenningsstudier (se pkt. 5.1).

Blodtrykk

Bupropion viste ingen signifikant blodtrykksstigning hos ikke-deprimerte pasienter med hypertensjon grad I. I klinisk praksis er hypertensjon, som i noen tilfeller kan være alvorlig (se pkt. 4.8) og kreve akutt behandling, imidlertid rapportert hos pasienter som får bupropion. Dette er sett hos pasienter med eller uten pre-eksisterende hypertensjon.

Blodtrykk ved baseline bør registreres ved oppstart av behandlingen, og etterfølgende målinger bør utføres, særlig hos pasienter med pre-eksisterende hypertensjon. Seponering av Paritdam bør vurderes dersom en klinisk signifikant blodtrykksstigning observeres.

Samtidig bruk av bupropion og nikotinerstatningspreparater i form av plaster kan resultere i blodtrykksstigning.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Antidepressiv behandling er assosiert med en økt fare for suicidal tankegang og oppførsel hos barn og unge med depressiv sykdom og andre psykiatriske lidelser.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Bupropion metaboliseres hovedsakelig i leveren til aktive metabolitter. Disse metaboliseres igjen ytterligere. Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forskjell i farmakokinetikken av bupropion hos pasienter med mild til moderat hepatisk cirrhose sammenlignet med friske frivillige, men plasmanivåene av bupropion viste en større variasjon mellom individuelle pasienter. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Paritdam hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Alle pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør overvåkes nøye for mulige bivirkninger (f.eks. søvnløshet, munntørrhet, kramper) som kan indikere høyt nivå av legemiddel eller metabolitter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Bupropion utskilles hovedsakelig i urinen som metabolitter. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan bupropion og dets aktive metabolitter derfor akkumuleres i større grad enn normalt. Disse pasientene bør nøye overvåkes for mulige bivirkninger (f.eks. søvnløshet, munntørrhet, kramper) som kan indikere høyt nivå av legemiddel eller metabolitter (se pkt. 4.2).

Eldre

Effekten har vist seg å være tvetydig hos eldre. I en klinisk studie fulgte eldre samme dosering som for voksne (se pkt. 4.2 Bruk hos voksne og 5.2). Økt følsomhet hos noen eldre kan ikke utelukkes.

Interferens i urinprøver

Bupropion påvirker analysen av noen typer urinprøver som kan resultere i falskt positivt resultat, Dette gjelder spesielt ved testing for amfetaminer fordi bupropion har en amfetaminlignende kjemisk struktur. Et positivt resultat bør vanligvis bekreftes ved hjelp av en mer spesifikk metode.

Ikke egnede administrasjonsmåter

Paritdam er beregnet til oral bruk. Inhalering av knuste tabletter eller injeksjon av oppløst bupropion er blitt rapportert, og kan føre til en rask frigjøring, raskere absorpsjon og en eventuell overdosering. Krampeanfallet og/eller tilfeller av dødsfall er blitt rapportert når bupropion har blitt administrert intranasalt eller ved parenteral injeksjon.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, er sett etter markedsføring ved samtidig administrering av Paritdam og et serotonergt legemiddel, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsoppstart og ved doseøkninger. Serotonergt syndrom kan inkludere endring i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære avvik (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordinasjon, stivhet), og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Ved mistanke om serotonergt syndrom, bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Brugada syndrom

Bupropion kan avdekke Brugada syndrom, en sjelden, arvelig sykdom i den kardiale natriumkanalen med karakteristiske EKG-enderinger (høyre grenblokk og ST-segment forhøyning i høyre prekordiale avledninger), som kan føre til hjertestans eller plutselig død. Forsiktighet anbefales hos pasienter med Brugada syndrom eller en familiehistorie med hjertestans eller plutselig død.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Monoaminoksidase A- og B-hemmere øker aktiviteten i de katekolaminerge nervebaner, men via en annen mekanisme enn bupropion. Samtidig bruk av Paritdam og monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Det er økt risiko for bivirkninger ved samtidig administrering av disse. Det bør gå minst 14 dager mellom seponering av irreversible MAO-hemmere og oppstart av behandling med Paritdam. For reversible MAO-hemmere er det tilstrekkelig med en periode på 24 timer.

Bupropions effekt på andre legemidler

Selv om bupropion og hovedmetabolitten hydroksibupropion ikke metaboliseres via CYP2D6-isoenzymet, hemmer de CYP2D6-metabolismeveien. Samtidig administrering av bupropion og desipramin til friske frivillige som hadde kjent rask omsetning (extensive metabolizers) via CYP2D6-isoenzymet, resulterte i en stor (2–5 gangers) økning i C_{max} og AUC for desipramin. Inhiberingen av CYP2D6 var til stede i minst 7 dager etter siste dose av bupropion.

Ved samtidig behandling med legemidler som har et smalt terapeutisk vindu og som primært metaboliseres via CYP2D6, bør dosering startes i den nedre delen av doseringsområdet. Slike legemidler inkluderer enkelte antidepressiva (f.eks. desipramin, imipramin), antipsykotika (f.eks. risperidon, tioridazin), betablokkere (f.eks. metoprolol), selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIer) og Type 1C antiarytmika (f.eks. propafenon, flekainid). En dosereduksjon av legemidlene nevnt ovenfor må vurderes dersom Paritdam gis til pasienter som allerede behandles med et av disse legemidlene. I disse tilfellene må forventet fordel av behandling med Paritdam nøye vurderes mot potensiell risiko.

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, er sett etter markedsføring ved samtidig administrering av Paritdam og et serotonergt legemiddel, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) (se pkt. 4.4).

Legemidler som krever metabolsk aktivering via CYP2D6 for å være effektivt (f.eks. tamoksifen) kan ha redusert effekt når det gis sammen med hemmere av CYP2D6, som bupropion (se pkt. 4.4).

Selv om citalopram (en SSRI) ikke primært metaboliseres av CYP2D6, viste en studie at bupropion økte C_{max} og AUC for citalopram med henholdsvis 30 % og 40 %.

Samtidig administrering av digoksin med bupropion kan redusere nivåene av digoksin. En sammenligning på tvers av studier (cross study) viste at digoksin AUC 0–24 t ble redusert og renal clearance ble økt hos friske frivillige. Leger bør være oppmerksomme på at nivåene av digoksin kan stige ved seponering av bupropion. Pasienten bør overvåkes for mulig digoksintoksitet.

Andre legemidlers effekt på bupropion

Bupropion metaboliseres til den aktive hovedmetabolitten hydroksibupropion hovedsakelig via cytokrom P450 CYP2B6 (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av legemidler som kan påvirke metabolisme av bupropion via CYP2B6-isoenzymet (f.eks. CYP2B6-substrater som cyklofosamid, ifosamid og CYP2B6-hemmere som orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel), kan resultere i økte plasmånivåer av bupropion og lavere nivå av den aktive metabolitten hydroksibupropion. Den kliniske konsekvens av inhibering av bupropionmetabolisme via CYP2B6-enzymet og de påfølgende endringer i ratioen mellom bupropion og hydroksibupropion, er for tiden ikke kjent.

Forsiktighet bør utvises når bupropion gis samtidig med legemidler som er kjent for å indukere metabolisme (f.eks. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz) eller hemme metabolisme (f.eks. valproat). Siden bupropion metaboliseres raskt, kan dette påvirke den kliniske effekt og sikkerhet.

I en serie av studier hos friske frivillige reduserte ritonavir (100 mg 2 ganger daglig, eller 600 mg 2 ganger daglig) eller ritonavir 100 mg samt lopinavir 400 mg 2 ganger daglig eksponeringen av bupropion og dets hovedmetabolitter på en doseavhengig måte med ca. 20–80 % (se pkt. 5.2). Tilsvarende vil 600 mg efavirenz én gang daglig i 2 uker redusere eksponering av bupropion med ca. 55 % hos friske frivillige. De kliniske konsekvensene av redusert eksponering er usikre, men kan inkludere nedsatt effekt av behandlingen av alvorlig depresjon. Det kan være nødvendig med økt bupropiondose for pasienter som bruker noen av disse legemidlene samtidig med bupropion. men maksimal anbefalt dose bør ikke overskrides.

Øvrige interaksjoner

Administrering av Paritdam til pasienter som samtidig får enten levodopa eller amantadin må gjøres med forsiktighet. Begrensede kliniske data tyder på en høyere bivirkningsfrekvens (f.eks. kvalme, oppkast, og nevropsykiatriske episoder, se pkt. 4.8) hos disse pasientene.

Selv om kliniske data ikke viser noen farmakokinetisk interaksjon mellom bupropion og alkohol, har det i sjeldne tilfeller vært rapportert uønskede nevropsykiatriske episoder eller redusert alkoholtolerance hos pasienter som inntok alkohol under behandling med bupropion. Inntak av alkohol under behandling med Paritdam bør reduseres til det minimale eller unngås.

Det er ikke utført noen farmakokinetiske studier av bupropion og samtidig administrering av benzodiazepiner. Det finnes det ikke grunnlag for en interaksjon mellom disse, basert på *in vitro* metabolisme. Samtidig administrering av bupropion og diazepam i friske, frivillige resulterte i nedsatt sederende effekt av diazepam enn ved administrering av diazepam alene.

Det er ikke gjort noen systematisk evaluering av behandling med bupropion i kombinasjon med andre antidepressiva (andre enn desipramin og citalopram), benzodiazepiner (andre enn diazepam) eller nevroleptika. Det er også begrenset klinisk erfaring ved bruk av Johannesurt.

Samtidig bruk av Paritdam og nikotinerstatningspreparater i form av plaster kan resultere i blodtrykksstigning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Noen epidemiologiske studier på utfall av graviditeter der mor har blitt eksponert for bupropion i første trimester, har rapportert om økt risiko for visse kongenitale kardiovaskulære misdannelser, spesielt ventrikkelseptumdefekt og defekt i venstre ventrikkels utløp. Disse funnene er ikke konsistente gjennom alle studier. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Paritdam skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden hos kvinnen gjør behandling med bupropion nødvendig og det ikke finnes andre behandlingsmuligheter.

Amming

Bupropion/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Paritdam skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av bupropion på human fertilitet. En reproduktiv studie på rotter viste ikke noe tegn på forringet fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bupropion kan påvirke evnen til å utføre oppgaver som krever våkenhet eller motorisk og kognitiv dømmekraft, i likhet med andre legemidler som påvirker sentralnervesystemet. Pasienter må derfor utvise forsiktighet før bilkjøring og betjening av maskiner, inntil man vet forholdsvis sikkert at Paritdam ikke påvirker disse evnene negativt.

4.8 Bivirkninger

Listen nedenfor inneholder informasjon om bivirkninger basert på klinisk erfaring, kategorisert etter frekvens og organklassesystem.

Bivirkningene er kategorisert etter følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ukjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Anemi, leukopeni og trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivetsreaksjoner som urtikaria
	Svært sjeldne	Mer alvorlige hypersensitivetsreaksjoner inkludert angioødem, dyspné/bronkospasmer og anafylaktisk sjokk. Artralgi, myalgi og feber er også rapportert i forbindelse med utslett og andre symptomer som tyder på forsinket hypersensitivitet. Disse symptomene kan likne serumsykdom.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi
	Mindre vanlige	Vekttap
	Svært sjeldne	Endringer i blodsukkeret
	Ikke kjent	Hyponatremi
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Søvnløshet (se pkt. 4.2)
	Vanlige	Agitasjon, angst
	Mindre vanlige	Depresjon (se pkt. 4.4), forvirring
	Svært sjeldne	Aggressivitet, fiendtlig innstilling, irritabilitet, rastløshet, hallusinasjoner, unormale drømmer inkludert mareritt, depersonalisering, vrangforestillinger, paranoid tankegang
	Ikke kjent	Selv mordstanker og suicidal oppførsel***, psykoser, dysfemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Skjelving, svimmelhet, smaksforstyrrelser
	Mindre vanlige	Konsentrasjonsvansker
	Sjeldne	Krampeanfall (se nedenfor)**
	Svært sjeldne	Dystoni, ataksi, Parkinsonisme, nedsatt koordinasjonsevne, svekket hukommelse, parestesier, synkope
	Ikke kjent	Serotonergt syndrom****
Øyesykdommer	Vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Tinnitus
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Takykardi
	Svært sjeldne	Palpitasjoner
Karsykdommer	Vanlige	Forhøyet blodtrykk (noen ganger alvorlig), ansiktsrødme (flushing)
	Svært sjeldne	Vasodilasjon, postural hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørrhet, gastrointestinale forstyrrelser

		inkludert kvalme og oppkast
	Vanlige	Magesmerter, forstoppelse
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Forhøyede leverenzymer, gulsott, hepatitt
Hud- og underhudssykdommer*	Vanlige	Utslett, kløe, svette
	Svært sjeldne	Erythema multiforme og Stevens-Johnsons syndrome, forverring av psoriasis
	Ikke kjent	Systemisk lupus erythematosus-syndrom forverret, Kutan lupus erythematosus, akutt generalisert eksantematøs pustulose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Ufrivillige muskelrykninger (twitching)
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Endret vannlatingsfrekvens og/eller urinretensjon, urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber, smerter i brystet, asteni

*Hypersensitivitet kan vise seg som hudreaksjoner. Se ”Forstyrrelser i immunsystemet” og ”Hud- og underhudssykdommer”.

**Hyppigheten av krampeanfall er ca. 0,1 % (1/1000). Den mest vanlige formen for kramper er generaliserte tonisk-kloniske anfall, som i enkelte tilfeller kan resultere i postiktal forvirring eller svekket hukommelse (se pkt. 4.4).

*** Tilfeller av selvmordstanker og suicidal oppførsel har blitt rapportert under behandling med bupropion eller like etter seponering (se pkt. 4.4).

**** Serotonergt syndrom kan oppstå som en konsekvens av en interaksjon mellom bupropion og et serotonergt legemiddel, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har blitt rapportert om akutt inntak av doser som overstiger 10 ganger maksimal terapeutisk dose. I tillegg til symptomene angitt under bivirkninger, har overdoseringer resultert i symptomer som døsighet, bevisstløshet og/eller endringer i elektrokardiogram (EKG) som ledningsforstyrrelser (inkludert QRS-forlengelse), arytmier og takykardi. QTc-forlengelse er også rapportert, men ble generelt sett i forbindelse med QRS-forlengelse og økt hjertefrekvens. Selv om de fleste pasienter kom til seg selv igjen uten varige skader, har dødsfall i forbindelse med massiv overdose av bupropion vært rapportert i sjeldne tilfeller. Serotonergt syndrom er også rapportert.

Behandling:

I tilfeller av overdose, anbefales sykehusinnleggelse. EKG og livsfunksjoner bør overvåkes. Sørg for åpne luftveier, oksygenering og ventilasjon. Det anbefales å gi aktivt kull. Det finnes ingen spesifikk antidot for bupropion. Videre behandling bør være som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antidepressiva, ATC-kode: N06 AX12.

Virkningsmekanisme

Bupropion er en selektiv hemmer av nevronalt reopptak av katekolaminer (noradrenalin og dopamin), har minimal effekt på reopptak av indolaminer (serotonin) og inhiberer ikke monoaminoksidaser. Virkningsmekanismen for den antidepressive effekten til bupropion er ukjent. Det antas imidlertid at virkningen er mediert via noradrenerge og/eller dopaminerger mekanismer.

Klinisk effekt

Den antidepressive effekten av bupropion ble studert i et klinisk program som involverte 1155 pasienter som fikk bupropion (tablett med modifisert frisetting) og 1868 pasienter som fikk bupropion (depottabletter). Alle pasientene hadde Major Depressive Disorder (MDD). Syv av studiene undersøkte effekten av Paritdam. Tre av disse ble utført i EU ved doser opp til 300 mg/dag, og fire ble utført i USA med et fleksibelt doseringsområde opp til 450 mg/dag. I tillegg er ni studier med MDD-pasienter som fikk bupropion (depottablett) vurdert å være støttende basert på at bupropion tablett med modifisert frisetting (en gang daglig) er vurdert bioekvivalent til bupropion depottablett (to ganger daglig).

Bupropion (tablett med modifisert frisetting) viste seg å være statistisk signifikant bedre enn placebo i en av to identiske studier med doseringer i området 150–300 mg. Forbedring ble målt ved Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) total score. Respons og remisjonsfrekvenser var også statistisk signifikant høyere med bupropion (tablett med modifisert frisetting) sammenlignet med placebo. I en tredje studie på eldre pasienter, kunne det ikke påvises statistisk signifikant bedre effekt på den primære parameteren, gjennomsnittlig endring fra baseline i MADRS (Last Observation Carried Forward-endepunkt) selv om statistisk signifikante effekter ble sett i en sekundær (Observed Case) analyse.

Det ble påvist signifikant forbedring på det primære endepunktet i to av de fire amerikanske studiene med bupropion (tablett med modifisert frisetting) (300–450 mg). Av disse to positive studiene var den ene en placebokontrollert studie hos pasienter med MDD og den andre var en studie med aktiv komparator hos pasienter med MDD.

I en tilbakefallsforebyggende åpen studie ble pasienter som responderte på åtte ukers akutt behandling med bupropion (depottablett) (300 mg/dag) randomisert til enten bupropion (depottablett) eller placebo i ytterligere 44 uker. Bupropion (depottablett) viste statistisk signifikant bedring sammenlignet med placebo ($P < 0,05$) på det primære endepunktet. I den dobbeltblinde oppfølgingsstudien på 44 uker var forekomsten av vedlikeholdseffekt 64 % for bupropion (tablett med modifisert frisetting) og 48 % for placebo.

Klinisk sikkerhet

Den prospektive observerte proporsjonen av kardiovaskulære fødselsdefekter i graviditeter med prenatal eksponering for bupropion i det første trimester i det internasjonale graviditetsregistret var 9/675 (1,3 %).

I en retrospektiv studie med flere enn 1000 gravide kvinner eksponert for bupropion i 1. trimester, ble det ikke sett større antall medfødte misdannelser eller kardiovaskulære misdannelser, sammenlignet med bruk av andre antidepressiva.

I en retrospektiv analyse hvor data fra "the National Birth Defects Prevention Study" var brukt, ble en statistisk signifikant assosiasjon observert mellom forekomst av defekt i venstre ventrikkels utløp hos barnet og selvrappert bruk av bupropion i tidlig graviditet hos mor. Ingen assosiasjon ble observert mellom eksponering for bupropion hos mor og noen annen type kardiovaskulær defekt eller med alle kategorier av hjertefeil kombinert.

En videre analyse fra en studie på fosterskader gjort av Slone Epidemiology Center fant ingen statistisk signifikant økning av defekt i venstre ventrikkels utløp ved bruk av bupropion hos mor. En statistisk signifikant assosiasjon ble imidlertid observert for ventrikkelseptumdefekt som følge av at bupropion ble brukt alene i første trimester.

I en studie av friske, frivillige, ble det ikke sett noen klinisk signifikant effekt av bupropion tablett med modifisert frisetting (450 mg/dag) på QTcF-intervallet etter 14 dagers behandling til steady state, sammenlignet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av 300 mg bupropionhydroklorid tablett med modifisert frisetting en gang daglig til friske frivillige, ble maks. plasmakonsentrasjon (C_{max}) på ca. 160 ng/ml observert etter ca. 5 timer. Ved steady state var C_{max} - og AUC-verdiene for hydroksibupropion henholdsvis ca. 3 og 14 ganger høyere enn verdiene for bupropion. C_{max} for treo-hydrobupropion ved steady state var tilsvarende verdien for bupropion, og AUC var ca. 5 ganger høyere, mens plasmakonsentrasjonene av erytro-hydrobupropion var sammenlignbare med verdiene for bupropion. Maksimale plasmaverdier av hydroksibupropion ble nådd etter 7 timer, mens for treo-hydrobupropion og erytro-hydrobupropion ble de nådd etter 8 timer. AUC- og C_{max} -verdiene for bupropion og dens aktive metabolitter hydroksibupropion og treohydrobupropion, økte proporsjonalt med dosen i et doseringsintervall på mellom 50–200 mg etterfulgt av enkelt doser og i et doseringsintervall på mellom 300–450 mg/dag ved langvarig administrering.

Bupropions absolutte biotilgjengelighet er ikke kjent. Data på urinekskresjon viser imidlertid at minst 87 % av bupropiondosen absorberes.

Absorpsjon av bupropion tablett med modifisert frisetting påvirkes ikke signifikant av samtidig matinntak.

Distribusjon

Bupropion distribueres i stor grad og har et tilsynelatende distribusjonsvolum på ca. 2000 l.

Bupropion, hydroksybupropion og treohydrobupropion bindes moderat til plasmaproteiner (henholdsvis 84 %, 77 % og 42 %).

Bupropion og dens aktive metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier viser at bupropion og dens aktive metabolitter passerer blod-hjerne-barrieren og placenta. "Positron Emission Tomography"-studier av friske, frivillige demonstrerte at bupropion penetrerer sentralnervesystemet og bindes til de striatale dopaminerge reopptakstransportørene (ca. 25 % ved 150 mg to ganger daglig).

Biotransformasjon

Bupropion metaboliseres raskt hos mennesker. Tre farmakologisk aktive metabolitter er identifisert i plasma: hydroksibupropion og aminoalkohol-isomerene, treo-hydrobupropion og erytro-hydrobupropion. Disse kan ha klinisk betydning da deres plasmakonsentrasjoner er like høye eller høyere enn bupropions. De aktive metabolittene metaboliseres videre til inaktive metabolitter (ikke alle er fullstendig karakterisert, og det kan inkludere konjugater) og utskilles i urin.

In vitro studier indikerer at bupropion metaboliseres til den aktive hovedmetabolitten hydroksibupropion hovedsakelig via CYP2B6, mens CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 er mindre involvert. I motsetning, involverer dannelse av treo-hydrobupropion en karbonylreduksjon, men involverer ikke cytokrom P450-isoenzymer (se pkt. 4.5).

Potensialet for at treo-hydrobupropion og erytro-hydrobupropion kan være hemmere av cytokrom P450 er ikke undersøkt.

Bupropion og hydroksibupropion er begge hemmere av CYP2D6-isoenzymet med K_i -verdier på henholdsvis 21 og 13,3 μ M (se pkt. 4.5).

Ved subkronisk administrasjon i forsøksdyr har bupropion vist å inducere sin egen metabolisme. Hos mennesker var det ingen tegn på enzyminduksjon av bupropion eller hydroksybupropion hos frivillige eller pasienter som fikk anbefalte doser bupropionhydroklorid i 10 til 45 dager.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon av 200 mg av ¹⁴C-bupropion hos mennesker, ble 87 % og 10 % av den radioaktive dosen gjenfunnet i henholdsvis urin og feces. Fraksjonen av uomdannet bupropion, var kun 0,5 %, noe som samsvarer med bupropions utstrakte metabolisme. Under 10 % av denne ¹⁴C-dosen målt i urinen utgjorde aktive metabolitter.

Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance etter oral administrasjon av bupropionhydroklorid er ca. 200 l/time, og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for bupropion er ca. 20 timer.

Eliminasjonshalveringstid for hydroksibupropion er ca. 20 timer. Eliminasjonshalveringstid for trehydrobupropion og erythrohydrobupropion er lengre (henholdsvis 37 og 33 timer) og AUC-verdiene ved steady-state er henholdsvis 8 og 1,6 ganger høyere enn for bupropion. Steady-state for bupropion og dens metabolitter oppnås etter 8 dager.

Det uoppløselige skallet til tablettene med modifisert frisetting kan forbli intakt gjennom den gastrointestinale passasjen og skilles ut i feces.

Spesielle pasientgrupper:

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonen av bupropion og dets aktive hovedmetabolitter kan være nedsatt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data fra pasienter med alvorlig nyresvikt eller moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon indikerer at eksponeringen til bupropion og/eller dets metabolitter økte (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken av bupropion og dens aktive metabolitter var ikke statistisk signifikant forskjellig hos pasienter med lett til moderat cirrhose, selv om større variasjoner ble observert blant disse pasientene enn hos friske frivillige (se pkt. 4.4). For pasienter med alvorlig levercirrhose, var C_{max} og AUC for bupropion vesentlig høyere (gjennomsnittlig differanse var henholdsvis ca. 70 % og 3 gangers forskjell) og mer variabel ved sammenligning med verdier hos friske frivillige. Den gjennomsnittlige halveringstiden var også lengre (ca. 40 %). For hydroksybupropion var gjennomsnittlig C_{max} lavere (ca. 70 %), gjennomsnittlig AUC syntes å være høyere (ca. 30 %), median T_{max} inntraff senere (etter ca. 20 timer), gjennomsnittlig halveringstid var lengre (ca. 4 ganger så lang) enn hos friske frivillige. For trehydrobupropion og erythrohydrobupropion syntes gjennomsnittlig C_{max} å være lavere (ca. 30 %), gjennomsnittlig AUC syntes å være høyere (ca. 50 %), median T_{max} inntraff senere (etter ca. 20 timer) og gjennomsnittlig halveringstid var lengre (ca. 2 ganger så lang) som hos friske frivillige (se pkt. 4.3).

Eldre

Farmakokinetiske studier i eldre har vist variable resultater. En enkeltdosestudie viste at farmakokinetikken av bupropion og dens metabolitter hos eldre ikke avviker fra yngre voksne. En annen farmakokinetikk studie som inkludert både enkelt- og flerdose, antydte at akkumulering av bupropion og dens metabolitter kan forekomme i større grad hos eldre. Klinisk erfaring har ikke påvist forskjell i toleranse mellom eldre og yngre pasienter, men økt følsomhet hos eldre kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

In-vitro frisetting av bupropion med alkohol

In-vitro tester har vist at ved høye alkoholkonsentrasjoner (opptil 40 %) frigis bupropion raskere fra depotformuleringen (opptil 20 % bupropion er oppløst etter 2 timer) (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksicitetsstudier utført i rotter ved lignende eksponering som den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (basert på systemisk data ved eksponering) avdekket ingen bivirkninger på fertilitet, graviditet og fosterutvikling. Reproduksjonstoksicitetsstudier utført på kaniner behandlet med doser opp til 7 ganger maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/m² (ingen systemiske data på eksponering er tilgjengelig) avdekket kun en svak økning i skjelettvariasjoner (økt forekomst av vanlig anatomisk variasjon av ekstra ribbein i thorax og forsinket forbeining av falanks). Forminskete fødselsvekt hos kaniner ble videre observert ved toksiske doser hos den drektige kaninen.

I dyrestudier hvor bupropion ble administrert i doser som er flere ganger høyere enn terapeutiske humane doser, ble følgende dose-relaterte symptomer sett: ataksi og kramper hos rotter, generell svakhet, skjelving og brekninger hos hunder og økt dødelighet hos begge arter. På grunn av enzyminduksjon hos dyr, men ikke hos mennesker, var systemisk eksponering hos dyr lik systemisk eksponering sett hos mennesker ved maksimal anbefalt dose.

Leverendringer er sett i dyrestudier, men disse funn reflekterer hepatisk enzyminduksjon. Ved anbefalte doser hos mennesker induserer ikke bupropion sin egen metabolisme. Dette tyder på at de hepatiske funn i forsøksdyr har begrenset betydning ved evaluering og risikovurdering av bupropion.

Genotoksiske data indikerer at bupropion er svakt mutagent i bakterier, men ikke i pattedyr. Det er derfor ikke er genotoksisk hos mennesker. Studier av mus og rotter bekrefter at bupropion ikke er karsinogent i disse artene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Povidon
Cysteinhydrokloridmonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Glyseroldibehenat
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering:

Første drasjélag:	Andre drasjélag:
Etylcellulose 100 mPas	Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) (inneholder natriumlaurylsulfat og polysorbat 80)
Povidon	Silika, kolloidal vannholdig,
Makrogol	Makrogol
	Trietylsitrat

Trykksverte:

Svart trykksverte består av skjellakk, svart jernoksid (E172) og propylenglykol.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Bliester: OPA/AluPVC-Alu-bliester inneholdende 7, 30, 60 og 90 tabletter.
Også tilgjengelig i OPA/Alu/PVC-Alu perforert enhetsdosebliesterpakning inneholdende 30 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11754

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2018
Dato for siste fornyelse: 10. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

03.07.2023