

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bupropion hydrochloride Teva 150 mg tablett med modifisert frisetting

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 150 mg bupropionhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting

Kremhvitt til svakt gul, rund, bikonveks tablett, ca. 8,1 mm i diameter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Bupropion hydrochloride Teva er indisert til behandling av depressive episoder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt startdose er 150 mg én gang daglig. En optimal dosering kunne ikke fastslås ut fra kliniske studier. Hvis ikke forbedring av tilstanden ses etter 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 to doser.

Innsettende effekt av bupropion er rapportert 14 dager etter behandlingsstart. Som med alle antidepressiva, kan full antidepressiv effekt først være merkbar etter flere uker med bupropion.

Pasienter med depresjon bør behandles i en tilstrekkelig periode på minst 6 måneder, for å sikre symptomfrihet.

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

Bytte fra depottabletter

Ved bytte fra bupropion depottablett som gis to ganger daglig til Bupropion hydrochloride Teva, skal samme totale daglig dose gis når det er mulig.

Pediatrisk populasjon

Bupropion hydrochloride Teva er ikke indisert til behandling av barn eller unge under 18 år (se pkt. 4.4). Sikkerhet og effekt av bupropion hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Det er ikke sett entydige effekter hos eldre. I en klinisk studie fulgte eldre det samme doseringsregimet som for voksne (se "Bruk hos voksne"). Økt følsomhet hos enkelte eldre kan ikke utelukkes.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges hele. Tablettene skal ikke deles, knuses eller tygges da dette kan føre til en økt risiko for bivirkninger, inkludert krampeanfall. Tablettene kan tas uavhengig av måltid.

Seponering

Selv om seponeringssymptomer (målt som spontant rapporterte hendelser, framfor måling på hyppighetsskalaer) ikke ble observert i kliniske studier med bupropion, bør en nedtrappingsperiode vurderes. Bupropion er en selektiv hemmer av det neuronale reopptaket av katekolaminer, og en "rebound"-effekt eller seponeringssymptomer kan ikke utelukkes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

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

Bupropion hydrochloride Teva er kontraindisert hos pasienter med nåværende eller historikk med krampeanfall.

Bupropion hydrochloride Teva er kontraindisert hos pasienter med kjent svulst i sentralnervesystemet.

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

Bupropion hydrochloride Teva er kontraindisert hos pasienter med alvorlig levercirrhose.

Bupropion hydrochloride Teva er kontraindisert hos pasienter med tidligere eller nåværende bulimi eller anorexia nervosa diagnose.

Samtidig bruk av Bupropion hydrochloride Teva og monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert. Det bør gå minst 14 dager etter seponering av irreversible MAO-hemmere før oppstart av behandling med Bupropion hydrochloride Teva. 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, ettersom 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 opp til 450 mg/dag ca. 0,1 %.

Det er økt risiko for kramper ved bruk av bupropion hos pasienter med predisponerende risikofaktorer som senker krampeterskelen. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Bupropion hydrochloride Teva hos pasienter med én eller flere predisponerende risikofaktorer som senker krampeterskelen.

Alle pasienter bør utredes for predisponerende risikofaktorer som inkluderer:

- Samtidig bruk av andre medikamenter som er kjent for å senke krampeterskelen (f.eks. antipsykotika, antidepressiva, antimalariamidler, 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 appetittreduserende preparater

Bupropion hydrochloride Teva skal seponeres 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. munntørhet, søvnløshet, krampeanfall). Forsiktighet bør derfor utvises når bupropion gis samtidig med legemidler som induserer eller hemmer metabolismen av bupropion.

Bupropion hemmer metabolismen via cytokrom P4502D6 . Forsiktighet må derfor utvises ved samtidig behandling med legemidler som metaboliseres av dette enzymet.

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

Nevropsykiatri

Selv mord/selv mordstanker 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. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. 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 studier hos voksne pasienter med psykiske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsadferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo hos pasienter yngre enn 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, 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 omgående dersom disse symptomene oppstår.

Det bør understrekes at utvikling av noen nevropsykiatriske symptomer kan relateres enten til den underliggende sykdomstilstand eller den antidepressive 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, 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 kjent tidligere psykiatrisk lidelse. I tillegg kan en depressiv episode være en innledende indikasjon på bipolar lidelse. Det er generelt antatt (selv om det ikke er fastslått i kontrollerte studier) at behandling av slike episoder med et 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 i tilstrekkelig grad 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 misbrukspotensiale.

Den kliniske erfaringen 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

Bupropion hydrochloride Teva bør seponeres umiddelbart hvis pasienten opplever hypersensitivitetsreaksjoner under behandlingen. Legen bør være oppmerksom på at symptomene kan utvikle seg videre eller komme tilbake etter seponering av Bupropion hydrochloride Teva, 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-Johnson syndrom. Artralgi, myalgi og feber er også 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).

Brugada syndrom

Bupropion kan avdekke Brugada syndrom, en sjelden, arvelig sykdom i den kardiale natriumkanalen med karakteristiske EKG-forandringer (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.

Blodtrykk

Bupropion fører ikke til en 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.

”Baseline” blodtrykk bør registreres ved oppstart av behandlingen, og etterfølgende målinger bør utføres, særlig hos pasienter med pre-eksisterende hypertensjon. Seponering av Bupropion hydrochloride Teva bør vurderes dersom en klinisk signifikant blodtrykksstigning observeres.

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

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Bupropion metaboliseres hovedsakelig i leveren til aktive metabolitter, og disse metaboliseres igjen ytterligere. Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forskjell i farmakokinetikken til 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 bupropion hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Alle pasienter med nedsatt leverfunksjon bør monitoreres nøye for mulige bivirkninger (f.eks. søvnløshet, munntørrehet, kramper) som kan indikere høye verdier 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 monitoreres for mulige bivirkninger (f.eks. søvnløshet, munntørrehet, kramper) som kan indikere høye verdier 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 Voksne og 5.2). Økt følsomhet hos noen eldre kan ikke utelukkes.

Interferens i urinprøver

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

Uegnete administrasjonsmåter

Bupropion hydrochloride Teva er beregnet til oral bruk. Inhalering av knuste tabletter eller injeksjon av oppløst bupropion er rapportert, og kan føre til en rask frigjøring, raskere absorpsjon og en eventuell overdosering. Krampeanfall og/eller tilfeller av dødsfall er rapportert når bupropion ble administrert intranasalt eller ved parenteral injeksjon.

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, er rapportert etter markedsføring ved samtidig administrering av bupropion og et serotonergt legemiddel, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger. Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), overaktivitet i det autonome nervesystemet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulær overaktivitet (f.eks. hyperrefleksi, dårlig koordinasjon, rigiditet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Hvis serotonergt syndrom mistenkes bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ettersom monoaminoksidase A og B hemmere også øker aktiviteten i de katekolaminerge nervebaner, ved en ulik mekanisme enn bupropion, er samtidig bruk av bupropion og monoaminoksidase (MAO)-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.3) da det er økt mulighet for bivirkninger ved samtidig administrering av disse. Det bør gå minst 14 dager mellom seponering av irreversible MAO-hemmere og oppstart av behandling med bupropion. 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 var raske omsettere av 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.

Samtidig behandling med legemidler som har et smalt terapeutisk vindu og som primært metaboliseres via CYP2D6, bør påbegynnes i den nedre delen av doseringsområdet til legemidlet med det smale terapeutiske vinduet. Slike legemidler kan være enkelte antidepressiva (f.eks. desipramin, imipramin), antipsykotika (f.eks. risperidon, tioridazin), betablokkere (f.eks. metoprolol), selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og Type 1C antiarytmika (f.eks. propafenon, flekainid). Dersom bupropion gis til pasienter som allerede behandles med et av de ovennevnte legemidlene, må en dosereduksjon av de overnevnte legemidlene vurderes. I disse tilfellene må forventet fordel av behandling med bupropion nøye vurderes mot potensiell risiko.

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

Legemidler som krever metabolsk aktivering via CYP2D6 for å være effektive (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 digoksinnivåer. En overkrysningsstudie sammenligning viste at digoksin $AUC_{0-24\text{ h}}$ ble redusert og renal clearance ble økt hos friske frivillige. Leger bør være klar over at digoksinverdier kan stige ved seponering av bupropion, og pasienten bør overvåkes for mulig digoksintoksisitet.

Andre legemidlers effekt på bupropion

Bupropion metaboliseres til den aktive hovedmetabolitten hydroksybupropion 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, klopido-rel), kan resultere i økte plasmånivåer av bupropion og lavere nivå av den aktive metabolitten hydroksybupropion. Den kliniske konsekvensen av inhibering av bupropionmetabolisme via CYP2B6-enzymet og de følgende endringene i ratioen mellom bupropion og hydroksybupropion, er for tiden ikke kjent.

Siden bupropion metaboliseres i stor grad, bør forsiktighet utvises når bupropion gis samtidig med legemidler som er kjent for å indusere metabolisme (f.eks. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz) eller hemme metabolisme (f.eks. valproat) ettersom dette kan påvirke klinisk 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 punkt 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 uklare, men kan inkludere nedsatt effekt av behandlingen av alvorlig depresjon. Pasienter som bruker noen av disse legemidlene samtidig med bupropion kan behøve økt dose bupropion, men maksimal anbefalt bupropiondose bør ikke overskrides.

Øvrige interaksjoner

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

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

Det er ikke utført noen farmakokinetiske studier av bupropion og samtidig administrering med benzodiazepiner. Det finnes ikke grunnlag for interaksjon mellom disse, basert på *in vitro* metabolisme. Samtidig administrering av bupropion og diazepam hos friske frivillige resulterte i nedsatt sederende effekt av diazepam sammenlignet med 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 bupropion og nikotinerstatningspreparater i form av plaster kan resultere i blodtrykkstigning.

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 en assosiasjon med økt risiko for visse medfødte kardiovaskulære

malformasjoner, spesielt ventrikkelseptumdefekt og defekt i venstre ventrikkels utløp. Disse funnene var ikke konsistente gjennom studiene. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bupropion skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden hos kvinnen krever behandling med bupropion og det ikke finnes andre behandlingsmuligheter.

Amming

Bupropion og dens metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Beslutning om hvorvidt man bør avstå fra amming eller avstå fra behandling med bupropion, skal tas med hensyn til barnets fordeler ved amming og morens fordeler ved behandling med bupropion.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Som med andre legemidler som påvirker sentralnervesystemet, kan bupropion påvirke evnen til å utføre oppgaver som krever våkenhet eller motorisk og kognitiv dømmekraft. Forsiktighet bør derfor utvises før bilkjøring og bruk av maskiner, inntil man vet forholdsvis sikkert at bupropion ikke har en negativ innvirkning på ens yteevne.

4.8 Bivirkninger

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

Bivirkningene er listet etter frekvens hvor følgende definisjoner er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Ikke kjent	Anemi, leukopeni og trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet*	Vanlige	Hypersensitivitetsreaksjoner som urtikaria.
	Svært sjeldne	Mer alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner 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 ligne "serum-sickness".
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	Vasodilatasjon, 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 syndrom, forverring av psoriasis
	Ikke kjent	Forverret systemisk lupus erythematosus-syndrom, kutan lupus erythematosus, akutt generalisert eksantematøs pustulose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Rykninger (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 ble rapportert under bupropionbehandling eller like etter behandlingsseponering (se pkt. 4.4).

****Serotonergt syndrom kan oppstå som følge av en interaksjon mellom bupropion og et serotonergt legemiddel, slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) eller serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) (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 er 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 elektrokardiogram (EKG)-forandringer som ledningsforstyrrelser (inkludert QRS-forlengelse), arytmier og takykardi. QTc-forlengelse er også rapportert, men ble

generelt sett i forbindelse med QRS-forlengelse og økt hjerterefrekvens. Selv om de fleste pasienter kom til seg selv igjen uten varige mén, har dødsfall i forbindelse ved 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: N06A X12.

Virkningsmekanisme

Bupropion er en selektiv hemmer av nevronalt reopptak av katekolaminer (noradrenalin og dopamin) med minimal effekt på reopptak av indolaminer (serotonin) og inhiberer ikke monoaminoksidaser. Virkningsmekanismen for bupropions antidepressive effekt 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 totalt 1155 pasienter som fikk bupropion tablett med modifisert frisetting og 1868 pasienter som fikk bupropion depottablett. Alle pasientene hadde Major Depressive Disorder (MDD). Syv av studiene undersøkte effekten av bupropion tablett med modifisert frisetting: tre 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 bupropion depottablett vurdert å være støttende basert på bioekvivalensen av bupropion tablett med modifisert frisetting (en gang daglig) mot bupropion depottablett (to ganger daglig).

Bupropion (tablett med modifisert frisetting) viste seg å være statistisk signifikant bedre enn placebo målt på forbedring på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) total score i en av to identiske studier med doseringer i området 150-300 mg. 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 vises 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 vist signifikant fordel på det primære endepunktet i to av de fire amerikanske studiene med bupropion (tablett med modifisert frisetting) (300-450 mg). Av de 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 «open label» tilbakefallsforebyggende 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 dobbeltblindede oppfølgingsperioden på 44 uker var insidensen av vedlikeholdseffekt 64 % for bupropion depottablett og 48 % for placebo.

Klinisk sikkerhet

Den prospektivt observerte andelen 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 første trimester, ble det ikke sett større andel 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 selvrapportert 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 av Slone epidemiologisenter for fødselsskader 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 bruk av bupropion 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 daglig) 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 treohydrobupropion ved steady state var tilsvarende verdien for bupropion, og AUC var ca. 5 ganger høyere, mens plasmakonsentrasjonene av erythrohydrobupropion var sammenlignbar med verdiene for bupropion. Maksimale plasmaverdier av hydroksibupropion ble nådd etter 7 timer, mens for treohydrobupropion og erythrohydrobupropion 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 50-200 mg etterfulgt av enkeltdoser og i et doseringsintervall på 300-450 mg/dag ved langvarig administrering.

Bupropions absolutte biotilgjengelighet er ikke kjent. Urinekskresjonsdata 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 brystmelk 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 i stor grad i mennesker. Tre farmakologisk aktive metabolitter er identifisert i plasma: hydroksybupropion og aminoalkohol-isomerene, treohydrobupropion og erytrohydrobupropion. Disse kan ha klinisk betydning da deres plasmakonsentrasjoner er like høy eller høyere enn bupropions. De aktive metabolittene metaboliseres videre til inaktive metabolitter (der ikke alle er fullstendig karakterisert, men kan inkludere konjugater) og utskilles i urin.

In vitro studier indikerer at bupropion metaboliseres til den aktive hovedmetabolitten hydroksybupropion hovedsakelig via CYP2B6, mens CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 er mindre involvert. I motsetning involverer dannelse av treohydrobupropion en karbonylreduksjon, men involverer ikke cytokrom P450 isoenzymer (se pkt. 4.5). Treohydrobupropion og erytrohydrobupropions potensiale for hemming av cytokrom P450 er ikke undersøkt.

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

Bupropion har vist seg å indusere sin egen metabolisme i forsøksdyr etter sub-kronisk administrasjon. 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 ^{14}C -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 ^{14}C 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 hydroksybupropion er ca. 20 timer. Eliminasjonshalveringstid for treohydrobupropion og erytrohydrobupropion 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 i løpet av den gastrointestinale passasjen og skilles ut i feces.

Spesielle pasientpopulasjoner

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 for bupropion og/eller dets metabolitter økte (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til bupropion og dens aktive metabolitter var ikke statistisk signifikant forskjellig hos pasienter med mild 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 bupropions $C_{\max}$ og AUC vesentlig økt (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) og gjennomsnittlig halveringstid var lengre (ca. 4 ganger så lang) enn hos friske frivillige. For treohydrobupropion og erytrohydrobupropion 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) enn hos friske frivillige (se pkt. 4.3).

Eldre

Farmakokinetiske studier hos eldre har vist variable resultater. En enkeltdosestudie viste at farmakokinetikken til bupropion og dens metabolitter hos eldre ikke avviker fra yngre voksne. En annen farmakokinetisk enkelt- og flerdosestudie 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 frigjøring av bupropion med alkohol

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitetsstudier 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. Reproduksjonstoksisitetsstudier utført på kaniner behandlet med doser opp til 7 ganger maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/m^2 (ingen systemiske data på eksponering er tilgjengelig) avdekket kun en svak økning i skjelettvariasjoner (økt insidens av vanlig anatomisk variasjon av ekstra ribbein i toraks og forsinket forbeining av falanks). Forminskett 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 doserelaterte 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 funnene reflekterer hepatisk enzyminduksjon. Ved anbefalte doser hos mennesker induserer ikke bupropion sin egen metabolisme. Dette tyder på at de hepatiske funnene i forsøksdyr har begrenset betydning ved evaluering og risikovurdering av bupropion.

Genotoksiske data indikerer at bupropion er svakt bakteriemutagent, men ikke pattedyrsmutagent og 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 Hjelpstoffer

Kjerne

Hydroksypropylcellulose (353-658 mPa) (E463) (inneholder silikondioksid)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (silikert)

Stearinsyre (type 50)

Magnesiumstearat

Vann, rensset

Første drasjering

Etylcellulose (E462)

Hydroksypropylcellulose

Titandioksid (E171)

Trietylsitrat (E1505)

Andre drasjering

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)

Talkum (E533b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning: 3 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet legemiddel krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Oppbevares ved høyst 25 °C etter åpning.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i plastbokser (HDPE) med forseglet barnesikkert plastlokk (PP lås) med tørkemiddel integrert i lokket.

Pakningsstørrelser: Bokser med 7, 30 og 90 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12448

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. desember 2019

Dato for siste fornyelse: 3. oktober 2024

10. OPPDATERINGSDATO
07.07.2023