

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zyban 150 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 150 mg bupropionihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Tabletti on valkoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera ja pyöreä. Toisella puolella on painatus GX CH7 ja toinen puoli on ilman kohokuviointia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Avuksi tupakoinnin lopettamisessa yhdessä motivoivien tukitoimien kanssa nikotiiniriippuvaisilla potilailla.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Hoito suositellaan aloitettavaksi, kun potilas vielä tupakoi. Tupakoinnin lopettamiselle asetetaan tavoitepäivä kahden ensimmäisen Zyban-hoitoviikon aikana, mieluiten jokin päivä toisella viikolla.

Aloitusannos on 150 mg vuorokaudessa kuuden päivän ajan, päivästä seitsemän eteenpäin annos on 150 mg kahdesti vuorokaudessa.

Kahden perättäisen annoksen välillä on oltava vähintään 8 tuntia.

Kerta-annos ei saa olla yli 150 mg eikä kokonaisvuorokausiannos yli 300 mg.

Unettomuus on erittäin yleinen haittavaikutus ja sitä voidaan vähentää välttämällä Zybanin ottamista juuri ennen nukkumaan menoa (edellyttäen, että annosten välille jää vähintään 8 tuntia).

Pediatriset potilaat

Zybania ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille, koska Zyban-tablettien turvallisuutta ja tehoa näillä potilailla ei ole selvitetty.

Iäkkäät

Zybania on käytettävä varoen iäkkäille. Ei voida poissulkea mahdollisuutta, että jotkut iäkkäämmät potilaat olisivat herkempiä Zybanille. Annossuositus iäkkäille on 150 mg kerran vuorokaudessa (ks.

kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Zybania on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan toiminnanvaja. Koska farmakokinetiikka on vaihtelevampaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen toiminnanvaja, annossuositus näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Zybania on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvaja. Annossuositus näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Zybania on käytettävä tupakoinnin lopettamista koskevien ohjeiden mukaisesti.

Lääkettä määräävien on arvioitava potilaan lopettamismotivaatio. Lopettamista tukevat hoidot onnistuvat paremmin potilailla, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka saavat siihen motivoivaa tukea.

Hoitoaika on 7 – 9 viikkoa. Hoito on lopetettava, jos vaikutusta ei ole saavutettu 7 hoitoviikon aikana.

Zyban-tabletit niellään kokonaisina. Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella koska tämä voi lisätä haittavaikutusten, mm. kouristusten, vaaraa.

Zyban voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Hoidon lopettaminen

Vaikka Zybanin lopettamiseen ei oleteta liittyvän oireita, hoidon lopettamista asteittain annosta pienentäen voidaan harkita.

4.3. Vasta-aiheet

Zybanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä bupropionille tai jollekin muulle valmisteen aineosalle, jotka on listattu kohdassa 6.1.

Epilepsia tai aiemmat (jopa yksittäiset) kouristuskohtaukset.sairaushistoriassa.

Zybanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla tiedetään olevan keskushermoston kasvain.

Zyban on vasta-aiheinen jos meneillään olevan lääkeshoidon (erityisesti bentsodiatsepiiniin tai bentsodiatsepiiniin liittyvien aineiden) lopettaminen tai alkoholin väärinkäyttö voivat lisätä kohtausten riskiä.

Zybanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on nyt tai aikaisemmin diagnosoitu bulimia tai anoreksia nervosa.

Zybanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksakirroosi.

Zybania ei saa käyttää yhdessä MAO:n inhibiittorien kanssa. Irreversiibelien MAO:n inhibiittorien käytön lopettamisen ja Zybanin käytön välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversiibelien MAO:n inhibiittorien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

Zyban on vasta-aiheista potilaille, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö koska se voi laukaista

maanisen episodin taudin depressiovaiheessa.

Zybania ei saa antaa potilaille, jotka saavat jotain muuta bupropionia sisältävää lääkettä, koska kouristusten esiintyvyys on annosriippuvaista sekä yliannostuksen välttämiseksi.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kouristukset

Suosittelua Zyban-annosta ei saa ylittää, koska bupropioniin liittyy annosriippuvainen kouristusvaara. Kun käytetään suurinta suositeltua vuorokausiannosta (300 mg/vrk), kouristusten esiintyvyys on noin 0,1 % (1/1000).

Zybanin käyttöön liittyvä vaara saada kouristuksia kasvaa, jos potilaalla on altistavia riskitekijöitä, jotka alentavat kouristuskynnystä. Zybania ei saa käyttää tällaisille potilaille, ellei ole olemassa kliinisesti pakottavia perusteita, joiden mukaan mahdollinen tupakoinnin lopettamisen lääketieteellinen hyöty on suurempi kuin kouristusten mahdollisesta lisääntymisvaarasta aiheutuva haitta. Näillä potilailla tulisi harkita maksimiannosta 150 mg/vrk koko hoidon ajan.

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

- sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään alentavan kynnystä saada kouristuksia (esim. antipsykootit, masennuslääkkeet, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemiset steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit). Potilaille, joille määrätään tällaisia lääkkeitä Zybanin käytön aikana, on harkittava maksimiannosta 150 mg/vrk hoidon loppuajaksi.
- alkoholin väärinkäyttö (ks. myös kohta 4.3)
- aikaisempi päähän kohdistunut vamma
- diabetes, jonka hoitoon käytetään hypoglykemialääkkeitä tai insuliinia
- piristävien lääkeaineiden tai laihdutuslääkkeiden käyttö

Zybanin 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 lääkkeiden kanssa, jotka voivat lisätä tai estää bupropionin metaboliaa.

Bupropioni estää sytokromi P450 2D6:n välittämää metaboliaa. On syytä noudattaa varovaisuutta, kun tämän entsyymin metaboloimia lääkkeitä annetaan samanaikaisesti.

Kirjallisuudessa on raportoitu, että lääkkeet, jotka estävät CYP2D6:ta, voivat pienentää endoksifeenipitoisuuksia; endoksifeeni on tamoksifeenin aktiivinen metaboliitti. Sen vuoksi bupropionin, joka on CYP2D6:n estäjä, käyttöä tulisi välttää tamoksifeenihoidon aikana aina, kun mahdollista (ks. kohta 4.5).

Neuropsykiatria

Zyban on keskushermostoon vaikuttava noradrenaliini/dopamiini takaisinotonestäjä. Neuropsykiatrisia reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Erityisesti on raportoitu psykoottisia ja maanisia oireita, pääasiassa potilailla, joilla tiedetään olleen psykiatrisia sairauksia aikaisemmin.

Masentunut mieliala voi olla nikotiinin vieroitusoire. Masennusta, johon on harvoin liittynyt itsemurha-ajatuksia tai käyttäytymistä (myös itsemurhayrityksiä), on raportoitu potilailla, jotka yrittävät lopettaa tupakoinnin. Näitä oireita on raportoitu myös Zyban-hoidon aikana, yleensä hoidon alkuvaiheessa.

Joissakin maissa bupropioni on indikoitu masennuksen hoitoon. Meta-analyysi, joka koski

plasebokontroloituja kliinisiä tutkimuksia masennuslääkkeillä (aikuispotilaita, jotka olivat vakavasti masentuneita tai kärsivät muista psyykkisistä häiriöistä) osoitti, että alle 25-vuotiailla masennuslääkkeiden käyttöön liittyi lisääntynyt itsemurha-ajatusten ja –käyttäytymisen vaara verrattuna plaseboon.

Hoitavien lääkäreiden tulee olla tietoisia merkittävien masennusoireiden mahdollisuudesta potilailla, jotka yrittävät lopettaa tupakoinnin ja heidän tulee myös kertoa tästä mahdollisuudesta potilaille.

Eläinkokeet viittaavat väärinkäytön mahdollisuuteen. Ihmisillä tehdyt väärinkäytön mahdollisuutta koskevat tutkimukset sekä laaja kliininen kokemus osoittavat kuitenkin, että bupropionilla on vain vähän väärinkäyttöpotentiaalia.

Yliherkkyys

Zybanin käyttö tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysreaktio hoidon aikana. Hoitavien lääkäreiden tulisi tiedostaa, että oireet voivat kehittyä edelleen tai ne voivat ilmaantua uudestaan Zyban-hoidon lopettamisen jälkeen. On varmistuttava, että oireenmukaista hoitoa jatketaan riittävän pitkään (vähintään viikon ajan). Yleisiä oireita ovat ihottuma, kutina, urtikaria tai rintakipu, mutta vakavampia reaktioita voivat olla angioödeema, hengenahdistus/bronkospasmi, anafylaktinen shokki, erytema multiforme tai Stevens Johnson -syndrooma. Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden myöhästyneeseen yliherkkyteen viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet saattavat muistuttaa seerumisairautta (Ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla oireet helpottuivat ja menivät ohi vähitellen, kun bupropioni lopetettiin ja aloitettiin antihistamiini- tai kortikosteroidihoito.

Hypertensio

Kliinisessä käytössä on raportoitu hypertensiota, joka joissakin tapauksissa voi olla vakavaa (ks. kohta 4.8) ja vaatia akuuttia hoitoa, potilailla, jotka ovat saaneet bupropionia ainoana hoitona tai yhdistelmänä nikotiinikorvaushoidon kanssa. Tätä on havaittu sekä potilailla, joilla on ollut aikaisemmin korkea verenpaine, että potilailla, joilla ei ole ollut. Hoidon alussa on syytä mitata potilaan verenpaine viitearvoksi ja varsinkin potilailta, joilla on korkea verenpaine, sitä tulee seurata hoidon aikana. On harkittava Zybanin käytön lopettamista, jos verenpaineessa havaitaan kliinisesti merkittävä nousu.

Rajallisen kliinisistä tutkimuksista saadun tiedon mukaan suurempi osa potilaista saattaa onnistua tupakoinnin lopettamisessa, kun Zybanin käyttöön yhdistetään nikotiinilaastari. Hoidon aiheuttamaa hypertensiota havaittiin kuitenkin enemmän yhdistelmähoitoryhmässä. On noudatettava varovaisuutta, jos käytetään yhdistelmää nikotiinilaastarin kanssa ja verenpainetta on seurattava viikoittain. Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on tutustuttava ao. nikotiinilaastarin valmisteyhteenvedoon.

Brugadan oireyhtymä

Bupropion saattaa paljastaa brugadan oireyhtymän, harvinaisen perinnöllisen sydämen natriumkanavan sairauden tyypillisillä EKG-muutoksilla (ST-välin nousu ja T-aallon poikkeamat oikeanpuoleisessa rintakytkennässä), joka voi johtaa sydämen pysähtymiseen ja/tai äkilliseen kuolemaan. On noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on brugadan oireyhtymä tai sen riskitekijöitä kuten sydämen pysähdys tai äkillinen kuolema suvussa.

Eritisyryhmät

Iäkkäät - Kliininen kokemus bupropionista ei ole tuonut esiin siedettävyyseroja iäkkäiden ja muiden aikuispotilaiden välillä. Jotkut iäkkäät saattavat kuitenkin olla lääkkeelle herkempiä ja heille suositellaan sen vuoksi annosta 150 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta - Bupropioni metaboloituu suurelta osin maksassa aktiiviksi metaboliiteiksi, jotka metaboloituvat edelleen. Bupropionin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin, mutta bupropionin pitoisuudet plasmassa vaihtelivat enemmän potilaasta toiseen. Sen vuoksi Zybania on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan toiminnanvajaumus, ja näille potilaille

annossuositus on 150 mg kerran vuorokaudessa.

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

Munuaisten vajaatoiminta - Bupropioni erittyy virtsaan pääosin metaboliitteina. Sen vuoksi annosta 150 mg kerran vuorokaudessa suositellaan potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvajausta koska bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit voivat kumuloitua tavallista enemmän (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Potilaita on seurattava tarkasti sellaisten haittavaikutusten havaitsemiseksi, jotka saattaisivat viitata korkeisiin lääke- tai metaboliittitasoihin.

Vaikutus virtsakokeisiin

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

Virheellinen antotapa

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

Serotoniinioireyhtymä

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymästä, mahdollisesti hengenvaarallisesta tilasta, kun Zyban-valmistetta annetaan samanaikaisesti serotonergisen aineen, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen hoito muiden serotonergisten aineiden kanssa on kliinisesti perusteltua, potilasta on tarkkailtava huolellisesti, erityisesti hoidon aloittamisen ja annoksen suurentamisen aikana.

Serotoniinioireyhtymään voi sisältyä henkisen tilan muutoksia (esim. levottomuus, hallusinaatiot, kooma), autonomista epävakautta (esim. takykardia, epävakaata verenpainetta, hypertermia), neuromuskulaarisia poikkeavuuksia (esim. heijastevilkkaus, koordinaatiohäiriö, jäykkyys) ja/tai maha-suolikanavan oireita (esim. pahoinvointi, oksentelu, ripuli). Jos epäillään serotoniinioireyhtymää, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava oireiden vakavuudesta riippuen.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Potilaille, jotka saavat lääkehoitoa, jonka tiedetään alentavan kouristuskyynnystä, tulee antaa Zybania vain, jos on olemassa pakottava kliininen peruste, jonka mukaan tupakoinnin lopettamisen mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin lisääntyneeseen kouristusvaaraan liittyvät haitat (ks. kohta 4.4).

Bupropionin vaikutus muihin lääkkeisiin:

Vaikka CYP2D6-isoentsyymi ei metaboloi bupropionia, bupropioni ja sen tärkein metaboliitti hydroksibupropioni estävät CYP2D6-reittiä. Bupropionihydrokloridin antaminen samanaikaisesti desipramiinin kanssa terveille vapaaehtoisille, joilla tiedettiin olevan voimakas CYP2D6-isoentsyymimetabolia, kasvatti desipramiinin AUC:n ja nosti C_{max} -arvon kaksi-viisinkertaiseksi. CYP2D6 estyi vähintään 7 päivää viimeisestä bupropionihydrokloridiannoksesta.

Käytettäessä lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttilinen ikkuna ja jotka ovat pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien metaboloimia, samanaikaisesti Zybanin kanssa, hoito on aloitettava käyttäen annossuositusten pienimpiä annoksia. Tällaisia lääkkeitä ovat jotkin masennuslääkkeet (kuten

desipramiini, imipramiini, paroksetiini), psykoosilääkkeet (kuten risperidoni, tioridatsiini), betasalpaajat (kuten metoprololi) ja tyypin 1C rytmihäiriölääkkeet (kuten propafanoni, flekainidi). Jos Zyban lisätään hoitoon, johon kuuluu jo entuudestaan tällaisia lääkkeitä, on syytä harkita alkuperäisen lääkityksen annosten pienentämistä. Näissä tapauksissa on huolellisesti verrattava Zyban-hoidon mahdollisia etuja mahdollisiin vaaroihin.

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

Kun sellaisia lääkkeitä, jotka tarvitsevat CYP2D6:ta metaboloituakseen (esim. tamoksifeeni), annetaan samanaikaisesti CYP2D6:ta estävien lääkkeiden, kuten bupropionin, kanssa, niiden teho voi olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Vaikka sitalopraami ei metaboloitukaan ensisijaisesti CYP2D6:n välityksellä, yhdessä tutkimuksessa bupropioni nosti sitalopraamin C_{max} -arvoa 30 %:lla ja suurensi sen AUC:tä 40 %:lla.

Bupropionin samanaikainen käyttö digoksiinin kanssa saattaa pienentää digoksiinin pitoisuutta. Tutkimusten välisessä vertailussa digoksiinin AUC_{0-24h} 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 aktiiviksi metaboliitiksi, hydroksibupronioniksi pääasiassa sytokromi P450 CYP2B6:n välityksellä (ks. kohta 5.2.). Kun Zybania annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa bupropionin metaboliaan CYP2B6-isoentsyymien välityksellä (esim. CYP2B6:n substraattit: syklofosfamidi, ifosfamidi ja CYP2B6:n inhibiittorit: orfenadriini, tiklopidiini, klopidooreli), bupropionin pitoisuudet plasmassa voivat nousta ja aktiivisen metaboliitin hydroksibupropionin pitoisuudet laskea. Toistaiseksi ei tiedetä, mitä kliinisiä seuraamuksia CYP2B6-entsyymi-välitteisen bupropionin metabolian estymisellä ja siitä seuraavilla bupropioni-hydroksibupropionin suhteen muutoksilla on.

Koska bupropioni metaboloituu suurelta osaltaan, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään edistävän metaboliaa (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, ritonaviiri, efavirensi) tai estävän metaboliaa (esim. valproaatti), koska nämä voivat vaikuttaa sen kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen.

Useissa terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ritonaviiri (100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 600 mg kahdesti vuorokaudessa) tai 100 mg ritonaviiria ja 400 mg lopinaviiria kahdesti vuorokaudessa alensi altistusta bupropionille ja sen tärkeimmille metaboliiteille annosriippuvaisesti noin 20 – 80 %:lla (ks. kohta 5.2). Samaten 600 mg efavirensiä kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan alensi bupropionialtistuksia terveillä vapaaehtoisilla noin 55 %. Pienentyneen altistuksen seuraukset ovat epävarmoja, mutta teho vakavan masennuksen hoidossa voi heikentyä. Potilaat, jotka saavat näitä lääkkeitä voivat tarvita suurempia annoksia bupropionia, mutta suurinta suositeltua bupropioniannosta ei pidä ylittää.

Ihon läpi laastarilla annosteltu nikotiini ei vaikuttanut bupropionin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan.

Muut yhteisvaikutukset:

Tupakointiin liittyy CYP1A2-aktiiviteetin lisääntyminen. Tupakoinnin lopettamisen jälkeen tämän entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden puhdistuma pieneni. Tämä saattaa johtaa näiden lääkkeiden pitoisuuksien nousuun plasmassa, mikä voi olla erityisen tärkeä huomioida sellaisten

lääkkeiden osalta, jotka metaboloituvat CYP1A2:n välityksellä ja joiden terapeuttinen ikkuna on kapea (esim. teofylliini, takriini ja klotsapiini). Tupakoinnin lopettamisen kliinistä vaikutusta muihin CYP1A2:n osittain metaboloimiin lääkkeisiin (esim. imipramiini, olantsapiini, klomipramiini ja fluvoksamiini) ei tunneta. Lisäksi rajallisen tiedon mukaan tupakointi voi kiihdyttää flekainidin tai pentatsokiinin metaboliaa.

Zybania on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti levodopaa tai amantadiinia. Rajallisen kliinisen kokemuksen mukaan näyttää siltä, että haittavaikutukset (esim. pahoinvointi, oksentelu ja neuropsykiatriset reaktiot - ks. kohta 4.8) ovat yleisempiä potilailla, jotka saavat bupropionia samanaikaisesti levodopan tai amantadiinin kanssa.

Vaikka kliiniset tiedot eivät tunne farmakokineettistä interaktiota bupropionin ja alkoholin välillä, on joitakin yksittäisiä raportteja neuropsykiatrisista tapahtumista tai heikentyneestä alkoholinsiedosta potilailla, jotka ovat nauttineet alkoholia Zyban-hoidon aikana. Alkoholin käyttö Zybanin käytön aikana on minimoitava tai sitä on vältettävä.

Koska monoamiinioksidaasi A:n ja B:n inhibiittorit myös edistävät katekolaminergisiä reittejä, mutta eri mekanismeilla kuin bupropioni, Zybanin ja MAO:n estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Yhteiskäyttö lisää haittavaikutusten mahdollisuutta. Irreversiibelien MAO:n inhibiittorien käytön lopettamisen ja Zybanin käytön välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversiibelien MAO:n inhibiittorien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

Tutkimukset osoittavat, että bupropionialtistus voi kasvaa, kun bupropionidepottabletit otetaan rasvaisen aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Joissakin raskautta koskevissa epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu äidin ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuvan bupropionialtistuksen liittyvän sikiön lisääntyneeseen todennäköisyyteen saada tiettyjä synnynnäisiä kardiovaskulaarisia epämuodostumia, erityisesti kammioväliseinäaukkoja ja vasemman ulosvirtauskanavan vikoja. Nämä löydökset eivät ole yhdenmukaisia kaikissa tutkimuksissa. Eläimillä tehdyt tutkimukset eivät kerro suorasta tai epäsuorasta lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3). Zybania ei pidä käyttää raskauden aikana. Raskaana olevia naisia tulee kannustaa tupakoinnin lopettamiseen ilman läikehoitoa.

Imetys

Bupropioni ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Päätös siitä, pidättäytyykö imettämisestä vai Zyban-hoidosta on tehtävä ottaen huomioon rintaruokinnan edut vastasyntyneelle/lapselle ja Zyban-hoidot edut äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla bupropionin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ilmennyt todisteita hedelmällisyyden heikkenemisestä (ks. kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kuten muutkin keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, bupropioni saattaa vaikuttaa potilaan kykyyn suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja. Zybanin on myös osoitettu aiheuttavat huimausta ja pyörrytystä. Potilaiden on sen vuoksi oltava varovaisia autonajossa tai koneidenkäytössä ennen kuin he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei Zyban vaikuta kielteisesti heidän suorituskykyynsä.

4.8. Haittavaikutukset

Alla luetellaan elinkohtaisesti ja esiintyvyyden mukaan hoitokäytössä esille tulleet haittavaikutukset. On tärkeää huomioida, että tupakoinnin lopettamiseen liittyy usein nikotiinin vieroitusoireita (esim. ärtymistä, unettomuutta, vapinaa, hikoilua), joista osa mainitaan myös Zybanin haittavaikutuksina.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| Veri ja imukudos | Tuntematon | Anemia, leukopenia ja trombosytopenia |
| Immuunijärjestelmä* | yleinen | Yliherkkyysoireet kuten urtikaria |
| | harvinainen | Vakavammat yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioödeema, dyspnea/bronkospasmi ja anafylaktinen shokki Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden viivästyneeseen yliherkkyyteen viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumisairautta. |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | melko harvinainen | Anoreksia |
| | harvinainen | Veren sokeriarvojen muutokset |
| | tuntematon | Hyponatremia |
| Psykkiset haitat | hyvin yleinen | Unettomuus (ks. kohta 4.2) |
| | yleinen | Masennus (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset), levottomuus, ahdistuneisuus |
| | melko harvinainen | Sekavuus |
| | harvinainen | Ärtyneisyys, vihamielisyys, aistiharhat, depersonalisaatio, poikkeavat unet, mukaan lukien painajaiset |
| | hyvin harvinainen | Harhakuvitelmat, paranoidiset ajatukset, levottomuus, vihamielisyys |
| | tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) | Itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen***, psykoosi, änkytys, paniikkikohtaus |
| Hermosto | yleinen | Vapina, keskittymishäiriöt, päänsärky, huimaus, makuhäiriöt |
| | harvinainen | Kouristukset (ks. alla)**, dystonia, ataksia, parkinsonismi, koordinaatiohäiriöt, muistin huononeminen, parestesia, pyörtäminen |
| | tuntematon | Serotoniini-ireyhtymä**** |
| Silmät | melko harvinainen | Näköhäiriö |
| Kuulo- ja tasapainoelin | melko harvinainen | Tinnitus |
| Sydän | melko harvinainen | Takykardia |
| | harvinainen | Sydämentykytys |
| Verisuonisto | melko harvinainen | Verenpaineen kohoaminen (joskus vakavaa), punastuminen |
| | harvinainen | Vasodilataatio, asentoon liittyvä verenpaineen lasku |
| Ruoansulatuselimistö | yleinen | Suun kuivuminen, maha/suolikanavan häiriöt kuten pahoinvointi ja oksentelu, mahakivut, ummetus |
| Maksa ja sappi | harvinainen | Kohonneet maksa-arvot, keltaisuus, hepatiitti |
| Iho ja ihonalainen kudos | yleinen | Ihottuma, kutina, hikoilu |
| | harvinainen | Erytema multiforme ja Stevens Johnson |

| | | |
|---|-------------------|--|
| | | syndroomaa on myös raportoitu. Psoriaasin paheneminen |
| | tuntematon | Paheneva systeeminen lupus erythematosus- oireyhtymä Ihon lupus erythematosus, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | harvinainen | Nykiminen |
| Munuaiset ja virtsatiet | harvinainen | Tihentynyt virtsaamistarve ja/tai virtsaumpi |
| | hyvin harvinainen | Virtsainkontinenssi |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | yleinen | Kuume |
| | melko harvinainen | Rintakipu, voimattomuus |

* Yliherkkyys voi ilmetä ihoreaktioina. Ks. "Immuunijärjestelmä" ja "Iho ja ihonalainen kudos".

**Kouristusten esiintyvyys on noin 0,1 % (1/1000). Yleisin kouristustyyppi on yleistynyt tooniklooninen kouristus. Tämän tyyppinen kouristus voi joskus johtaa postiktiaaliseen sekavuuteen tai muistin heikentymiseen. (Ks. kohta 4.4.).

***Itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä on raportoitu bupropionihoidon aikana (ks. kohta 4.4.).

**** Serotoniinioireyhtymä voi esiintyä bupropionin ja serotoninergisen lääkevalmisteeseen, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) yhteisvaikutuksesta (ks. kohta 4.4.).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteiden 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 väsymystä, tajuttomuutta ja/tai EKG-muutoksia, kuten johtumishäiriöitä (mukaan lukien QRS:n piteneminen), arytmioita ja takykardiaa. QT-ajan pidentymistä on myös raportoitu, mutta yleensä yhdessä QRS:n pidentymisen ja tihentyneen sykkeen kanssa. Vaikka useimmat potilaat toipuivat ilman seuraamuksia, joitakin bupropioniin liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu harvoin. Näihin on liittynyt suuri lääkkeen yliannostus. Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

Hoito: Sairaalahoidoa suositellaan, mikäli potilas on ottanut yliannoksen. On syytä seurata EKG:tä ja elintoimintoja kuvaavia parametreja.

On varmistuttava, että hengitystiet ovat riittävästi auki ja että hapensaanti ja hengitys on riittävä. Lääkehiltä suositellaan. Bupropionille ei ole tunnettua vasta-ainetta. Muu hoito kliinisen tilan mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut masennuslääkkeet
ATC-koodi: N06 AX12

Vaikutusmekanismi

Bupropioni on selektiivinen katekoliamiinien (noradrenaliini ja dopamiini) neuronaalisen takaisinoton estäjä ja sillä on vain vähän vaikutusta indolamiinien (serotoniini) takaisinottoon eikä se estä kumpaakaan monoamiinioksidaasia. Ei tiedetä millä vaikutusmekanismilla bupropioni lisää potilaiden kykyä pidättäytyä tupakoimasta.

Oletetaan kuitenkin, että vaikutus tapahtuu noradrenergisten ja/tai dopaminergisten mekanismien välityksellä.

Kliininen turvallisuus

Kansainvälisessä Pregnancy Registry:stä on prospektiivisesti havaittu synnynnäisten sydänvikojen osuuden olleen 9/675 (1.3%) niissä raskauksissa, joissa bupropionille altistuminen tapahtui raskauden ensimmäisellä kolmanneksella.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa oli yli tuhat altistusta bupropionille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, bupropionille altistuneilla ei ollut enempää synnynnäisiä epämuodostumia tai kardiovaskulaarisia epämuodostumia kuin muita masennuslääkkeitä saaneilla.

Retrospektiivisessä analyysissä, jossa käytettiin National Birth Defects Prevention Study:sta saatuja tietoja, havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys vastasyntyneiden vasemman ulosvirtauskanavan vikojen ilmenemisen ja äidin raportoiman varhaisraskauden aikaisen bupropionin käytön kanssa. Äidin raskaudenaikaisella bupropionin käytöllä ei havaittu yhteyttä muun tyyppisiin sydänvikoihin, eikä yhteyttä havaittu tarkastellessa kaikkia sydänvikoja yhtenä ryhmänä.

Slone Epidemiology Center Birth Defects Study:n aineiston lisäanalyseissä 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.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun terveet vapaaehtoiset ottivat 150 mg bupropionihydrokloridia depottablettina, korkeimmat pitoisuudet plasmassa (C_{max}), jotka olivat n. 100 nanogrammaa millilitrassa, havaittiin noin 2,5 - 3 tunnin kuluttua. Bupropionin ja sen aktiivisten metaboliittien hydroksibupropionin ja treohydrobupropionin AUC kasvaa ja C_{max} nousee annosriippuvaisesti annosvälillä 50 - 200 mg yksittäisen annoksen ottamisen jälkeen ja annosvälillä 300 - 450 mg jatkuvalla annostuksella. Hydroksibupropionin C_{max} on noin 3 kertaa korkeampi kuin bupropionin ja AUC noin 14 kertaa suurempi. Treohydrobupropionin C_{max} on suunnilleen sama kuin bupropionin, mutta treohydrobupropionin AUC on noin 5-kertainen verrattuna bupropioniin. Hydroksibupropionin ja treohydrobupropionin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 6 tunnissa yksittäisen bupropioniannoksen ottamisesta. Erytrohydrobupropionin (treohydrobupropionin aktiivinen isomeeri) pitoisuuksia plasmassa ei pystytä mittaamaan yksittäisen bupropioniannoksen ottamisen jälkeen.

Kun bupropionia otetaan jatkuvasti annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa, bupropionin C_{max} -arvo on samanlainen kuin yksittäisten annosten yhteydessä mitatut. Hydroksibupropionin ja

treohydrobupropionin C_{max} -arvot ovat korkeampia (noin 4- ja 7-kertaisia) vakaan tilan vallitessa kuin yksittäisen annoksen jälkeen. Erythrohydrobupropionin pitoisuudet plasmassa ovat verrattavissa bupropionin vakaan tilan pitoisuuksiin. Bupropionin ja sen metaboliittien vakaa tila saavutetaan 5 - 8 vuorokaudessa. Bupropionin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta; virtsaan erittyvien määrien perusteella voidaan kuitenkin osoittaa ainakin 87 % bupropioniannoksesta imeytyvän.

Kaksi terveillä vapaaehtoisilla tehtyä tutkimusta, jossa tutkittiin 150 mg bupropionidepottabletteja viittaavat siihen, että bupropionialtistus voi kasvaa, kun Zyban-tabletit otetaan ruoan kanssa. Kun ne otettiin rasvaisen aamiaisen jälkeen, korkeimmat bupropionipitoisuudet plasmassa (C_{max}) kasvoivat 11 %:lla ja 35 %:lla näissä kahdessa tutkimuksessa, kokonaisbupropionialtistus (AUC) kasvoi 16 % ja 19 %.

Jakautuminen

Bupropioni jakautuu laajalti, sen näennäinen jakautumistilavuus on noin 2000 l.

Bupropioni, hydroksibupropioni ja treohydrobupropioni sitoutuvat kohtalaisesti plasman proteiineihin (84 %, 77 % ja 42 %).

Bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Eläinkokeet osoittavat, että bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit läpäisevät veri-aivoesteen ja istukan.

Biotransformaatio

Bupropioni metaboloituu ihmisessä lähes kokonaan. Plasmasta on tunnistettu kolme farmakologisesti aktiivista metaboliittia: hydroksibupropioni ja sen aminoalkoholi-isomeerit, treohydrobupropioni ja erythrohydrobupropioni. Näillä voi olla kliinistä merkitystä, koska niiden pitoisuudet plasmassa ovat joko yhtä korkeita tai korkeampia kuin bupropionin. Aktiiviset metaboliitit metaboloituvat edelleen inaktiiviksi metaboliiteiksi (joista joitakin ei ole täysin kartoitettu, ja voivat olla konjugaatteja) ja erittyvät virtsaan.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että bupropioni metaboloituu tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi hydroksibupropioniksi pääasiassa CYP2B6:n välityksellä, kun taas CYP1A2:lla, 2A6:lla, 2C9:llä, 3A4:llä ja 2E1:llä on vähemmän merkitystä. Treohydrobupropionin muodostumiseen taas liittyy karbonyylin vähenemistä, mutta ei sytokromi P450:n vaikutusta. (Ks. kohta 4.5).

Treohydrobupropionin ja erythrohydrobupropionin kykyä estää sytokromi P450:ä ei ole tutkittu.

Bupropioni ja hydroksibupropioni estävät CYP2D6-isoentsyymejä melko heikosti, K_i -arvot ovat 21 ja 13,3 μ M (ks. kohta 4.5.)

Tupakoitsijoiden ja tupakoimattomien välillä ei ollut eroa C_{max} -, T_{max} -, AUC- arvoissa, puoliintumisajassa tai bupropionin ja sen päämetaboliittien puhdistumassa yhden oraalisen 150 mg bupropioniannoksen jälkeen.

Bupropionin on osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa eläimillä subkroonisessa käytössä. Ihmisellä ei ole havaittu bupropionin tai hydroksibupropionin entsyymaattista induktiota vapaaehtoisilla tai potilailla, jotka ovat saaneet suositeltuja annoksia bupropioni hydrokloridia 10 - 45 vuorokauden ajan.

Eliminaatio

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

Oraalisesti otetun bupropionin keskimääräinen puhdistuma on noin 200 l/h ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika noin 20 tuntia.

Hydroksibupropionin eliminaation puoliintumisaika on noin 20 tuntia. Treohydrobupropionin ja erytrohydrobupropionin eliminaation puoliintumisajat ovat pitempiä (37 t ja 33 t).

Erityisryhmät:

Munuaisten toimintahäiriö

Munuaisten vajaatoiminnalla voi olla vaikutusta bupropionin ja sen tärkeimpien metaboliittien eliminaatioon. Rajallinen tieto potilaista, joilla on loppuvaiheen tai kohtalaisesta vakavaan munuaisten vajaatoiminta, osoittaa, että altistus bupropionille oli näillä potilailla suurempaa (ks. kohta 4.4).

Maksan toimintahäiriö

Bupropionin ja sen aktiivisten metaboliittien farmakokinetiikka eivät olleet tilastollisesti erilaisia potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen kirroosi verrattuna terveisiin vapaaehtoisin, vaikkakin potilaiden mittaustuloksissa todettiin muita suurempaa vaihtelua potilaasta toiseen (Ks. kohta 4.4). Potilailla, joilla on vakava maksakirroosi, bupropionin C_{max} oli huomattavasti korkeampi ja AUC suurempi (keskimääräiset erot olivat noin 70 % ja 3-kertaisia) ja vaihtelu oli suurempaa kuin terveillä vapaaehtoisilla; keskimääräinen puoliintumisaika oli myös pitempi (noin 40 %). Hydroksibupropionin keskimääräinen C_{max} oli alempi (noin 70 %), keskimääräinen AUC oli yleensä suurempi (noin 30 %), keskimääräinen T_{max} oli myöhempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi (noin 4-kertainen) verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Treohydrobupropionin ja erytrohydrobupropionin kohdalla keskimääräinen C_{max} oli yleensä alhaisempi (noin 30 %), keskimääräinen AUC korkeampi (noin 50 %), keskimääräinen T_{max} oli myöhäisempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi (noin 2-kertainen) kuin terveillä vapaaehtoisilla. (Ks. kohta 4.3.).

Iäkkäät

Vanhuksilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia. Yksittäisannostutkimuksessa bupropionin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka vanhoilla potilailla ei poikennut nuorempien aikuisten farmakokinetiikasta. Toisen 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 olla varmoja siitä, etteivätkö iäkkäämmät potilaat voisi olla herkempiä. (Ks. kohta 4.4.).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa rotat altistuivat ihmiselle suositeltua enimmäisannosta vastaaville annoksille (perustuen systeemialtistustietoihin), ei paljastunut hedelmällisyyteen, raskauteen tai sikiön kehitykseen liittyviä haittavaikutuksia. Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ilmeni ainoastaan pieni muutos luustomuutosten yleisyydessä (yleisten rintakehän lisäkykiluiden anatomisten muutosten sekä sormi- tai varvasluiden luutumisviivästymien ilmaantuvuuden lisääntyminen) annoksen ollessa enimmillään 7 kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruinen perustuen mg/m^2 annostelukäytäntöön (systeemialtistustietoja ei ole saatavilla). Lisäksi tutkimuksessa raportoitiin kanin sikiön painon lasku, kun annos oli tiineenä olevalle naaraalle toksinen.

Bupropioni, moninkertaisina annoksina verrattuna ihmisen terapeuttisiin annoksiin, sai 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 entsyymaattista induktiota, jota ihmisillä ei tapahdu, nämä systeemiset altistukset olivat samanlaisia kuin ihmisen systeeminen altistuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla.

Maksamuutoksia on havaittu eläinkokeissa, mutta nämä ovat seurausta maksaentsyymien induktiosta.

Suosittelulla annoksilla ihmisillä, bupropioni ei indusoi omaa metaboliaansa. Tämä viittaa siihen, että laboratorioeläimillä havaituilla maksavaikutuksilla on vain vähän merkitystä arvioitaessa bupropionia ja siihen liittyviä riskejä.

Genotoksisuustiedot osoittavat, että bupropioni on heikko bakteerimutageeni, mutta ei mutageeni nisäkässoluille, ja sen vuoksi sitä ei voida pitää ihmiselle genotoksisena aineena. Hiiri- ja rottakokeet vahvistavat, ettei ole karsinogeeninen näille lajeille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
hypromelloosi
kysteiinihydrokloridimonohydraatti
magnesiumstearaatti

Kalvopäällys

hypromelloosi
makrogoli 400
titaanidioksidi (E171)
karnaubavaha

Painomuste

musta rautaoksidi (E172)
hypromelloosi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kotelo, jossa on lapsiturvalliset läpipainolevyt (PA-Alu-PVC/ Paperi-Alu).
30, 40, 50, 60 tai 100 tablettia pakkauksessa. Jokaisessa läpipainolevyssä on 10 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline Oy, Porkkalankatu 20 A, 00180 Helsinki.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18057

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.2.2003/1.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zyban 150 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 150 mg bupropionhydroklorid.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Vit, filmdragerad, bikonvex, rund tablett, märkt GX CH7 på en sida och utan prägling på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För rökavvänjning hos nikotinberoende patienter, i kombination med motiverande stöd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandlingen påbörjas när patienten fortfarande röker. Ett datum för rökstopp fastställs under de två första behandlingsveckorna med Zyban, företrädesvis under den andra veckan.

Den initiala dosen är 150 mg 1 gång dagligen i 6 dagar, från dag 7 höjs dosen till 150 mg 2 gånger per dag. Det bör vara minst 8 timmar mellan 2 doser.

Maximal engångsdos ska ej överstiga 150 mg och den maximala dygnsdosen ska ej överstiga 300 mg.

Sömnsvårigheter är en mycket vanlig biverkning som kan begränsas genom att undvika dosering av Zyban i samband med sänggåendet (under förutsättning att det är minst 8 timmar mellan doserna).

Pediatrik population

Behandling av barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte, då säkerhet och effekt med Zyban tabletter inte har utvärderats hos denna grupp.

Äldre

Försiktighet ska iaktas vid behandling av äldre. Det går inte att utesluta att vissa individer kan vara mer känsliga för biverkningar av Zyban. Den rekommenderade doseringen hos äldre är 150 mg 1 gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Leverinsufficiens

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med nedsatt leverfunktion. Med anledning av att en större variabilitet i farmakokinetiken har observerats hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är rekommenderad dosering hos dessa patienter 150 mg 1 gång dagligen.

Njurinsufficiens

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med njurinsufficiens. Rekommenderad dosering hos dessa patienter är 150 mg 1 gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Zyban ska användas i enlighet med riktlinjer för rökavvänjning.

Förskrivaren ska utvärdera patientens motivation att sluta röka. Behandling för rökavvänjning har större sannolikhet att lyckas hos patienter som är motiverade och som får motiverande stöd.

Patienter bör behandlas i 7-9 veckor. Om ingen effekt kan ses vid 7 veckor bör behandlingen avbrytas.

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

Zyban kan tas med eller utan föda (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Avslutande av behandling

Även om utsättningssymtom inte är att förvänta med Zyban kan en gradvis nedtrappning ändå övervägas.

4.3 Kontraindikationer

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

Epilepsi eller tidigare (även enstaka) krampanfall i anamnesen.

.

Känd tumör i centrala nervsystemet (CNS).

Zyban är kontraindicerat för där avbrytande av pågående läkemedelsbehandling (särskilt bensodiazepiner eller bensodiazepinbesläktade medel) eller av alkoholmissbruk kan tänkas öka risken för krampanfall.

Bulimi eller anorexia nervosa, även tidigare i anamnesen.

Svår levercirros.

Samtidig användning av Zyban och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare). Det ska vara ett intervall på minst 14 dagar mellan utsättande av en irreversibel MAO-hämmare och start av behandling med Zyban. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

Anamnes på bipolär sjukdom eftersom Zyban kan utlösa maniska episoder under den depressiva fasen av sjukdomen.

Zyban ska inte ges till patienter som behandlas med något annat läkemedel som innehåller bupropion eftersom förekomsten av krampanfall är beroende av dos samt för att undvika överdosering.

4.4 Varningar och försiktighetKrampanfall

Den rekommenderade dosen med Zyban ska inte överskridas, eftersom det finns en dosberoende risk för krampanfall med bupropion. Vid dosering upp till maximal rekommenderad dygnsdos (300 mg

dagligen) är incidensen av krampanfall cirka 0,1 % (1/1 000).

Det föreligger en ökad risk för krampanfall vid användning av Zyban i närvaro av predisponerande riskfaktorer som sänker kramptröskeln. Zyban ska inte användas hos patienter med predisponerande riskfaktorer såvida det inte finns en övertygande klinisk motivering där den potentiella medicinska fördelen med rökavvänjning överstiger den ökade risken för krampanfall. För dessa patienter bör en maximal dygnsdos på 150 mg övervägas under hela behandlingstiden.

Alla patienter bör undersökas med avseende på predisponerande riskfaktorer som inkluderar:

- samtidig användning av läkemedel kända för att sänka kramptröskeln (t.ex. antipsykotika, antidepressiva, antimalariamedel, tramadol, teofyllin, systemiska steroider, kinoloner och sederande antihistaminer). För patienter som ordinerats sådana läkemedel samtidigt som de använder Zyban ska en maximal dygnsdos på 150 mg övervägas för återstoden av deras behandling.
- alkoholmissbruk (se även avsnitt 4.3)
- tidigare skallskada
- diabetes som behandlas med blodsockersänkande läkemedel eller insulin
- användning av centralstimulerande eller aptitnedsättande emedel.

Zyban bör utsättas och inte återinsättas hos patienter som får krampanfall under behandlingen.

Interaktioner (se avsnitt 4.5)

På grund av farmakokinetiska interaktioner kan plasmakoncentrationerna av bupropion eller dess metaboliter förändras vilket kan leda till en ökad risk för biverkningar (t.ex. muntorrhet, sömnsvårigheter, krampanfall). Av den anledningen är det viktigt att iaktta försiktighet när bupropion ges tillsammans med läkemedel som kan inducera eller hämma bupropions metabolism.

Bupropion hämmar metabolism som sker 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 CYP2D6-hämmare, om möjligt undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

Neuropsykiatri

Zyban är en centralt verkande återupptagshämmare av noradrenalin/dopamin. Neuropsykiatriska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.8). Särskilt psykotiska och maniska symtom har rapporterats, framför allt hos patienter med känd anamnes på psykisk sjukdom.

Sänkt stämningsläge kan vara ett symtom vid nikotinabstinens. Depression, i sällsynta fall med suicidtankar och suicidalt beteende (inklusive självmordsförsök), har rapporterats hos patienter som försöker sluta röka. Dessa symtom har också rapporterats under behandling med Zyban och har generellt inträffat tidigt under behandlingen.

Bupropion är indicerat för behandling av depression i vissa länder. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med egentlig depression och andra psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidtankar och suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Behandlande läkare bör vara medvetna om att signifikanta depressionssymtom kan uppträda hos patienter som försöker sluta röka och bör råda patienterna i enlighet med detta.

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

Överkänslighet

Behandling med Zyban ska avbrytas om patienten får överkänslighetsreaktioner. Behandlande läkare bör vara medvetna om att symtomen kan fortskrida eller återkomma efter avbrytande av behandling och bör försäkra sig om att symtomatisk behandling ges under tillräckligt lång tid (minst en vecka). Typiska symtom inkluderar hudutslag, klåda, urticaria eller bröstsmärtor, men mer allvarliga reaktioner kan inkludera Quinckes ödem, dyspné/bronkospasm, anafylaktisk chock, erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom. Ledsmärtor, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom som tyder på en fördröjd överkänslighetsreaktion. Denna symtombild kan likna serumsjuka (se avsnitt 4.8). Efter utsättande av bupropion och påbörjad behandling med antihistamin eller kortikosteroider förbättrades symtomen hos flertalet patienter och upphörde helt efter en tid.

Hypertoni

Hypertoni, som i vissa fall kan vara allvarlig och kräva akut behandling (se avsnitt 4.8), har rapporterats hos patienter som antingen fått bupropion som enskild behandling eller i kombination med nikotinersättningsmedel. Detta har observerats hos patienter både med och utan befintlig hypertoni. Blodtrycket ska därför mätas som referensvärde för patienten vid början av behandlingen och följas upp regelbundet, speciellt hos patienter med befintlig hypertoni. Om en kliniskt signifikant blodtrycksförhöjning observeras ska man överväga att avbryta behandlingen.

Begränsade data från kliniska studier indikerar att andelen patienter som slutar röka kan vara något större vid kombinationsbehandling med Zyban och nikotinplåster. Emellertid observerades en större andel av behandlingsrelaterad blodtrycksförhöjning i gruppen som fick kombinationsbehandling. Försiktighet ska iakttas om kombinationsbehandling med nikotinplåster används och veckovis uppföljning av blodtrycket ska utföras. Innan kombinationsbehandling med nikotinplåster sätts in bör förskrivaren ta del av förskrivningsinformation för det aktuella nikotinplåstret.

Brugadas syndrom

Bupropion kan demaskera Brugadas syndrom, en sällsynt ärftlig sjukdom i hjärtats natriumkanal med karakteristiska EKG-förändringar (ST-segmentförhöjning och T-vågsavvikelser i de högra prekordiala avledningarna), vilket kan leda till hjärtstillestånd och/eller plötslig död. Försiktighet tillråds hos patienter med Brugadas syndrom eller riskfaktorer som familjehistoria av hjärtstillestånd eller plötslig död.

Speciella patientgrupper

Äldre – Klinisk erfarenhet av bupropion har inte visat några skillnader i tolerabilitet mellan äldre och övriga vuxna patienter. Det kan emellertid inte uteslutas att det finns äldre individer med ökad känslighet. Därför är den rekommenderade doseringen 150 mg 1 gång dagligen hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion – Bupropion metaboliseras i stor utsträckning via levern till aktiva metaboliter, vilka i sin tur metaboliseras. Inga statistiskt signifikanta skillnader i bupropions farmakokinetik har observerats hos patienter med lindrig till måttlig levercirros jämfört med friska frivilliga, men bupropions plasmanivåer visade en större variabilitet mellan enskilda patienter. Av denna anledning ska Zyban användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och den rekommenderade doseringen är 150 mg 1 gång dagligen hos dessa patienter.

Samtliga patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noga avseende eventuella biverkningar (t.ex. sömnsvårigheter, muntorrhet, krampanfall) som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter.

Nedsatt njurfunktion – Bupropion utsöndras huvudsakligen i urinen som metaboliter. Den rekommenderade dosen är därför 150 mg 1 gång dagligen hos patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom bupropion och dess aktiva metaboliter kan ackumuleras i större utsträckning än normalt (se

avsnitt 4.2 och 5.2). Patienterna ska övervakas noga avseende eventuella biverkningar som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter.

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 vanligtvis bekräftas med en mer specifik metod.

Olämplig administreringsväg

Zyban depottabletter är endast avsedda för oral användning. Inhalation av krossade tabletter eller injicering av upplöst bupropion har rapporterats och kan leda till en snabb frisättning, snabbare absorption och en potentiell överdos. Kramper och dödsfall har rapporterats när bupropion har administrerats intranasalt eller via parenteral injektion.

Serotonergt syndrom

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om serotonergt syndrom. Detta är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppkomma när Zyban används samtidigt med ett serotonergt preparat som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med andra serotonerga preparat är kliniskt motiverad ska patienten övervakas noga, speciellt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mentalt 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 allvarlighetsgrad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter som behandlas med läkemedel som sänker kramptröskeln ska bara använda Zyban om det finns en övertygande klinisk motivering där den potentiella medicinska fördelen med rökavvänjning överstiger den ökade risken för krampanfall (se avsnitt 4.4).

Effekten av bupropion på andra läkemedel

Bupropion och dess huvudmetabolit hydroxibupropion hämmar CYP2D6, även om bupropion inte metaboliseras via CYP2D6. Samtidig administrering av bupropionhydroklorid och desipramin till friska frivilliga som var kända snabba metaboliserare av isoenzymet CYP2D6 resulterade i stora (2 till 5 gånger) öknings av C_{max} och AUC för desipramin. Hämmningen av CYP2D6 kvarstod i åtminstone 7 dagar efter den sista dosen av bupropionhydroklorid.

Samtidig behandling med Zyban och läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som till övervägande del metaboliseras via CYP2D6 ska inledas på den lägsta nivån inom doseringsintervallet för det samtidigt givna läkemedlet. Sådana läkemedel inkluderar vissa antidepressiva (t.ex. desipramin, imipramin, paroxetin), antipsykotika (t.ex. risperidon, tioridazin), beta-blockerare (t.ex. metoprolol) och typ 1C antiarytmika (t.ex. propafenon, flekainid). Om Zyban adderas till en redan pågående behandling med ett sådant läkemedel ska behovet av dossänkning av ifrågavarande läkemedel övervägas. I dessa fall ska den förväntade nyttan av behandling med Zyban noggrant övervägas i jämförelse med de potentiella riskerna.

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om serotonergt syndrom. Detta är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppkomma när Zyban används samtidigt med ett serotonergt preparat som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-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 primärt inte metaboliseras via CYP2D6, höjde bupropion i en studie C_{\max} och AUC för citalopram med 30 % respektive 40 %.

Samadministrering av digoxin med bupropion kan minska digoxin-nivåerna. Digoxin $AUC_{0-24\text{ h}}$ minskade och njurclearance ökade hos friska frivilliga, baserat på en korsvis jämförande studie. Läkare ska vara medvetna om att digoxin-nivåerna kan öka i samband med att behandlingen med bupropion avslutas och att patienten därför ska 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: cyklofosamid, ifosamid och CYP2B6-hämmare: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) 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 hydroxibupropion är för närvarande inte kända.

Eftersom bupropion metaboliseras i stor utsträckning tillråds försiktighet när bupropion administreras samtidigt med läkemedel som är kända för att inducera metabolism (t.ex. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz) eller hämma metabolism (t.ex. valproat), eftersom sådana kan påverka dess kliniska effekt och säkerhet.

I en serie 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 20–80 % (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. Konsekvenserna av minskad exponering är osäkra, men effekten vid behandling av svår depression kan försämrats. Patienter som får något av dessa läkemedel tillsammans med bupropion kan behöva ökade doser av bupropion men den högsta rekommenderade bupropiondosen ska inte överskridas.

Nikotin administrerat transdermalt med plåster påverkade inte farmakokinetiken för bupropion och dess metaboliter.

Andra interaktioner:

Rökning är förenad med ökad aktivitet hos CYP1A2. Efter rökstopp minskade clearance för vissa läkemedel som metaboliseras via detta enzym med åtföljande förhöjningar i plasmanivåer. Detta kan vara av särskild vikt för de läkemedel som primärt metaboliseras via CYP1A2 och som har smalt terapeutiskt fönster (t.ex. teofyllin, takrin och klozapin). De kliniska följderna av rökstopp beträffande andra läkemedel som delvis metaboliseras via CYP1A2 (t.ex. imipramin, olanzapin, klomipramin och fluvoxamin) är inte kända. Dessutom indikerar begränsade data att metabolismen av flekainid och pentazocin kan induceras av rökning.

Behandling med Zyban ska ges med försiktighet till patienter som behandlas med levodopa eller amantadin. Begränsade kliniska data indikerar en ökad förekomst av biverkningar (t.ex. illamående, kräkningar och neuropsykiatriska biverkningar – se avsnitt 4.8) hos patienter som använder bupropion samtidigt med levodopa eller amantadin.

Trots att kliniska data inte har visat att någon farmakokinetisk interaktion föreligger mellan bupropion och alkohol har enstaka rapporter av neuropsykiatriska biverkningar eller minskad tolerans för alkohol rapporterats under behandling med Zyban. Alkoholintaget bör därför minimeras eller undvikas under

behandling med Zyban.

Eftersom MAO-A- och MAO-B-hämmare också förstärker de katekolaminerga effekterna, men genom en annan mekanism än bupropion, är samtidig användning av Zyban och MAO-hämmare kontraindicerad (se avsnitt 4.3) eftersom det finns en ökad risk för biverkningar vid samtidig administrering. Minst 14 dagar ska förflyta mellan utsättning av irreversibla MAO-hämmare och behandlingsstart med Zyban. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

Undersökningar visar att exponeringen av bupropion kan ökas när bupropion depottabletter tas tillsammans med en fettrik måltid (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Några epidemiologiska studier på graviteter efter moderns exponering 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 undersökningarna. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Zyban ska inte användas under graviditet. Gravida kvinnor ska uppmanas att sluta röka utan läkemedelsbehandling.

Amning

Bupropion och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Beslut om att avstå från amning eller att avstå från behandling med Zyban ska fattas med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandling med Zyban för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av bupropion på mänsklig fertilitet. Reproduktionsstudier 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 centrala nervsystemet kan bupropion påverka förmågan att utföra uppgifter som kräver omdöme eller motoriska eller kognitiva färdigheter. Det finns även rapporter om yrsel eller yrselliknande effekter vid användning av Zyban. Därför bör patienter vara försiktiga med att framföra fordon eller använda maskiner innan de försäkrat sig om att Zyban tableter inte påverkar deras förmåga negativt.

4.8 Biverkningar

Nedanstående lista ger information om biverkningar som identifierats vid klinisk användning, indelade efter incidens och organsystem. Det är viktigt att notera att rökstopp ofta ger abstinensbesvär (t.ex. oro, sömnsvårigheter, tremor, svettningar). En del av dessa besvär har även rapporterats som biverkningar i samband med användning av Zyban.

Biverkningarna är klassificerade 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 |
| | sällsynta | Svårare överkänslighetsreaktioner som |

| | | |
|---|--|---|
| | | <p>angioödem, dyspné/bronkospasm och anafylaktisk chock.</p> <p>Ledsmärter, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom som tyder på en fördröjd överkänslighetsreaktion. Denna symtombild kan likna serumsjuka.</p> |
| Metabolism och nutrition | mindre vanliga | Anorexi |
| | sällsynta | Blodsockerrubbningar |
| | ingen känd frekvens | Hyponatremi |
| Psykiska störningar | mycket vanliga | Sömnsvårigheter (se avsnitt 4.2) |
| | vanliga | Depression (se avsnitt 4.4), rastlöshet, ångest |
| | mindre vanliga | Konfusion |
| | sällsynta | Irritabilitet, fientlighet, hallucinationer, depersonalisation, onormala drömmar inklusive mardrömmar |
| | mycket sällsynta | Vanföreställningar, paranoida tankar, rastlöshet, aggression |
| | ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) | Suicidtankar och suicidalt beteende***, psykos, dysfemi, panikattack. |
| Centrala och perifera nervsystemet | vanliga | Tremor, koncentrationssvårigheter, huvudvärk, yrsel, smakförändringar |
| | sällsynta | Krampanfall (se nedan)**, dystoni, ataxi, parkinsonism, koordinationsproblem, minnesstörningar, parestesier, synkope |
| | ingen känd frekvens | Serotonergt syndrom**** |
| Ögon | mindre vanliga | Synstörningar |
| Öron och balansorgan | mindre vanliga | Tinnitus |
| Hjärtat | mindre vanliga | Takykardi |
| | sällsynta | Palpitationer |
| Blodkärl | mindre vanliga | Förhöjt blodtryck (ibland kraftigt), rodnad |
| | sällsynta | Vasodilatation, postural hypotension |
| Magtarmkanalen | vanliga | Muntorrhet, gastrointestinala störningar som illamående och kräkning, buksmärta, förstoppning |
| Lever och gallvägar | sällsynta | Förhöjda leverenzymvärden, ikterus, hepatit |
| Hud och subkutan vävnad | vanliga | Utslag, klåda, svettningar |
| | sällsynta | Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom. Försämring av psoriasis |
| | ingen känd frekvens | Förvärrat systemiskt lupus erythematosus-syndrom, Kutan lupus erythematosus, akut generaliserad exantematös pustulos |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | sällsynta | Ryckningar |
| Njurar och urinvägar | sällsynta | Täta urinträngningar och/eller urinretention |
| | mycket sällsynta | Urininkontinens |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | vanliga | Feber |
| | mindre vanliga | Bröstmärta, 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 (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 serotonin-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 Biverkningar har överdosering resulterat i symtom som dåsighet, medvetlöshet och/eller EKG-förändringar såsom retledningsstörningar (innefattande QRS-förlängning), arytmier och takykardi. QT-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 tecken ska övervakas.

Säkra fria luftvägar, fullgod syresättning och ventilation. Användning av aktivt kol rekommenderas. Det finns ingen känd antidot mot bupropion. Vidare omhändertagande ska anpassas efter kliniskt behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antidepressiva medel
ATC-kod: N06 AX12

Verkningsmekanism

Bupropion är en selektiv neuronal återupptagshämmare av katekolaminer (noradrenalin och dopamin) med minimal effekt på indolaminers återupptag (serotonin) och hämmar inte monoaminoxidas A eller

B. Verkningsmekanismen för bupropion vid rökavvänjning är okänd.

Troligtvis medieras denna effekt via noradrenerga och/eller dopaminerga mekanismer.

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 hjärtkärlmissbildningar bland över tusen graviditeter som exponerats för bupropion under den första trimestern jämfört med användning 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 under graviditeten 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 användning av bupropion. Dock observerades ett statistiskt signifikant samband för ventrikelseptumdefekt efter användning av enbart bupropion under den första trimestern.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av 150 mg bupropionhydroklorid som depottablett till friska frivilliga noterades maximala plasmakoncentrationer (C_{\max}) på cirka 100 nanogram per ml efter ungefär 2,5–3 timmar. AUC och C_{\max} för bupropion och dess aktiva metaboliter hydroxibupropion och treohydrobupropion ökade proportionellt med given dos inom intervallet 50–200 mg, givet som en engångsdos, och inom doseringsintervallet 300–450 mg/dag vid upprepad dosering. C_{\max} och AUC för hydroxibupropion är ungefär 3 respektive 14 gånger högre än C_{\max} och AUC för bupropion. C_{\max} för treohydrobupropion är jämförbar med C_{\max} för bupropion, medan AUC för treohydrobupropion är cirka 5 gånger högre än AUC för bupropion. Maximala plasmakoncentrationer av hydroxibupropion och treohydrobupropion nås ungefär 6 timmar efter en engångsdos av bupropion. Plasmanivån av erytrohydrobupropion (en aktiv isomer av treohydrobupropion) är inte mätbar efter en engångsdos av bupropion.

C_{\max} för bupropion efter upprepad dosering av bupropion 150 mg två gånger dagligen är jämförbar med värden som rapporterats efter en engångsdos. För hydroxibupropion och treohydrobupropion är C_{\max} högre (ungefär 4 respektive 7 gånger) vid steady state än efter en engångsdos. Plasmanivån av erytrohydrobupropion är jämförbar med plasmanivån av bupropion vid steady state. Steady state för bupropion och dess metaboliter uppnås inom 5–8 dagar. Den absoluta biotillgängligheten av bupropion är inte känd men däremot visar data från utsöndring i urin att minst 87 % av bupropiondosen absorberas.

Två studier med bupropion 150 mg depottabletter till friska frivilliga visar att exponeringen för bupropion kan öka när Zyban tas tillsammans med föda. Vid intag efter en fettrik frukost ökade den maximala plasmakoncentrationen (C_{\max}) av bupropion med 11 % respektive 35 % i de två studierna medan den totala exponeringen (AUC) för bupropion ökade med 16 % respektive 19 %.

Distribution

Bupropion distribueras i hög utsträckning med en skenbar distributionsvolym på cirka 2 000 l.

Plasmaproteinbindningen för bupropion, hydroxibupropion och treohydrobupropion är måttlig (84 %, 84 %, 84 %).

77 % och 42 %).

Bupropion och dess aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa. Djurstudier visar att bupropion och dess aktiva metaboliter passerar blod-hjärnbarriär och placenta.

Metabolism

Bupropion metaboliseras nästan fullständigt hos människa. Tre farmakologiskt aktiva metaboliter har identifierats i plasma: hydroxibupropion och dess aminoalkoholisomerer trehydrobupropion och erythrohydrobupropion. Dessa kan vara av klinisk betydelse eftersom koncentrationerna i plasma är lika höga eller högre än de för bupropion. De aktiva metaboliterna metaboliseras i sin tur till inaktiva metaboliter (varav några inte är fullständigt identifierade och kan innefatta konjugater) och utsöndras i urinen.

Undersökningar *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. I motsats till detta innefattar bildningen av trehydrobupropion karbonylreduktion, men den involverar inte cytokrom P450-isoenzymer. (Se avsnitt 4.5).

Trehydrobupropions respektive erythrohydrobupropions hämmande potential på cytokrom P450 har inte studerats.

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

Efter oral administrering av en engångsdos på 150 mg bupropion var det inte någon skillnad i C_{max} , T_{max} , halveringstid, AUC eller clearance för bupropion eller dess huvudmetaboliter mellan rökare och icke-rökare.

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

Eliminering

Efter administrering av 200 mg ^{14}C -bupropion till människa påvisades 87 % och 10 % av tillförd radioaktiv dos i urin respektive faeces. Den fraktion av bupropion som utsöndrades i oförändrad form var endast 0,5 %, vilket överensstämmer med att bupropion metaboliseras i stor omfattning. 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 för elimineringshalveringstiden är cirka 20 timmar.

Elimineringshalveringstiden för hydroxibupropion är cirka 20 timmar. Halveringstiden för trehydrobupropion och erythrohydrobupropion är längre (37 respektive 33 timmar).

Speciella patientpopulationer:

Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av bupropion och dess aktiva huvudmetaboliter kan påverkas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Begränsade data från patienter med njursvikt i slutstadium eller måttlig till svår njurfunktionsnedsättning tyder på att exponeringen för bupropion var ökad (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Det är inte någon statistiskt signifikant skillnad i farmakokinetiken för bupropion och dess aktiva metaboliter hos patienter med lindrig till måttlig cirros jämfört med friska frivilliga. Däremot

observerades en större variabilitet mellan enskilda patienter. (Se avsnitt 4.4). Hos patienter med svår levercirros ökade C_{\max} och AUC påtagligt (genomsnittlig skillnad var ca 70 % respektive 3-faldig) och varierade mer i jämförelse med motsvarande värden hos friska försökspersoner. Även den genomsnittliga halveringstiden var längre (ungefär 40 %). För hydroxibupropion var genomsnittligt C_{\max} lägre (ca 70 %), genomsnittligt AUC tenderade att vara högre (ca 30 %), genomsnittligt T_{\max} uppträdde senare (ca 20 timmar) och den genomsnittliga halveringstiden var längre (ungefär 4 gånger) i jämförelse med friska frivilliga. För trehydrobupropion och erythrohydrobupropion tenderade genomsnittligt C_{\max} att vara lägre (ca 30 %), genomsnittligt AUC tenderade att vara högre (ca 50 %), genomsnittligt T_{\max} uppträdde senare (ca 20 timmar) och den genomsnittliga halveringstiden förlängdes (ungefär 2 gånger) i jämförelse med friska frivilliga. (Se avsnitt 4.3).

Äldre

Farmakokinetiska studier på äldre har visat varierande resultat. En singeldosstudie visade att farmakokinetiken för bupropion och dess metaboliter inte skiljer sig mellan äldre och yngre vuxna. En annan farmakokinetikstudie, med engångsdos respektive multipel dosering, tydde på att bupropion och dess metaboliter kan ackumuleras i större omfattning hos äldre. Klinisk erfarenhet har inte visat någon skillnad i tolerabilitet mellan äldre och yngre patienter, men det kan inte uteslutas att äldre patienter kan vara mer känsliga. (Se avsnitt 4.4.).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor vid exponeringar liknande dem som uppnås vid 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 förekomst av generell anatomisk variation av övertaligt revben i bröstkorgen och försenad förbening av falanger). Dessutom rapporterades en minskning av fostervikten hos kanin vid toxiska doser till dräktiga honor.

I djurstudier med bupropion 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 en ökad dödlighet hos båda djurarterna. Eftersom det förekommer enzyminduktion hos djur, men inte hos människa, var den systemiska exponeringen i samma storleksordning som den som förekommer hos människa vid maximalt rekommenderad dos.

I djurstudier har leverförändringar observerats men dessa återspeglar mekanismen hos en leverenzyminducerare. Vid rekommenderad dos hos människa inducerar inte bupropion 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

mikrokristallin cellulosa
hypromellos
cysteinhydrokloridmonohydrat
magnesiumstearat

Filmdragering

hypromellos
makrogol 400
titandioxid (E171)
karnaubavax

Tryckfärg

svart järnoxid (E172)
hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddad blisterförpackning (Polyamid-Alu-PVC/ Papper-Alu).
Varje kartong innehåller 30, 40, 50, 60 eller 100 tabletter. Varje blisterkarta innehåller 10 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline Oy, Porkalagatan 20 A, 00180 Helsingfors.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18057

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17.2.2003/1.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.10.2023