

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende bupropion. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Det bliver ikke efterfølgende vedligeholdt eller opdateret af EMEA og repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. SPECIALITETENS NAVN

<særnavn>.

2. DEKLARATION

Hver tablet indeholder bupropion som 150 mg bupropionhydrochlorid.
Hjælpestoffer, se 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter

Hvide, filmovertrukne, bikonvekse, runde tabletter, der på den ene side er mærket GX CH7 og på den anden side er blanke.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Indikationer

Hjælpemiddel til rygeophør hos nikotinafhængige sammen med rådgivning.

4.2 Dosering

<særnavn> bør anvendes i overensstemmelse med retningslinjer(?) for rygestop.

Lægen bør vurdere, om patienten er motiveret for at holde op med at ryge. Rygestopterapi lykkes bedre hos motiverede patienter, som får opbakning af lægen.

<særnavn> depottabletter bør synkes hele og ikke knuses eller tygges.

Behandlingens varighed er 7-9 uger.

Skønt der ikke forventes nogen reaktioner i forbindelse med seponering af <særnavn>, kan en aftrappingsperiode overvejes.

Hvis der ikke er set effekt efter 7 uger, bør behandlingen seponeres.

Voksne

Det anbefales, at behandlingen påbegyndes, mens patienten stadig ryger. En rygestopdato bør fastsættes inden for de første to ugers behandling med <særnavn>, helst i den anden uge.

Initialt: 150 mg 1 gang daglig i 6 dage. På den 7. dag øges til 150 mg 2 gange daglig. Der bør gå mindst 8 timer mellem doserne.

Maksimal enkeltdosis er 150 mg, og total daglig dosis må ikke overskride 300 mg.

Søvnløshed er en meget almindelig bivirkning, som kan mindskes ved, at <særnavn> ikke gives ved sengetid (forudsat der er mindst 8 timer mellem doserne).

Børn og unge

Brug kan ikke anbefales, da sikkerhed og effekt ikke er undersøgt hos patienter under 18 år.

Ældre

<særnavn> bør bruges med forsigtighed til ældre. Øget følsomhed hos nogle ældre kan ikke udelukkes. Den anbefalede dosis til ældre er 150 mg en gang daglig.

Nedsat leverfunktion

<særnavn> bør bruges med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion. På grund af større variation i farmakokinetikken hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion er den anbefalede dosis hos disse patienter 150 mg en gang daglig.

Nedsat nyrefunktion

<særnavn> bør bruges med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion. Den anbefalede dosis hos disse patienter er 150 mg en gang daglig.

4.3 Kontraindikationer

<særnavn> er kontraindiceret ved følgende tilstande:

Overfølsomhed over for bupropion eller øvrige indholdsstoffer.

Nuværende eller tidligere sygdomme med krampeanfald.

Erkendt CNS tumor.

Ved pludselig seponering af alkohol eller lægemidler, der er kendt for at kunne forårsage kramper ved seponering (specielt benzodizepiner eller benzodizepin lignende stoffer).

Nuværende eller tidligere bulimi eller anorexia nervosa.

Svær levercirrose.

Samtidig brug af <særnavn> og MAO-hæmmere (monoaminoxidase-hæmmere). Der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af irreversible MAO-hæmmere og behandling med <særnavn>. For reversible MAO-hæmmere er en 24 timers udvasknings periode tilstrækkelig.

Maniodepressiv psykose i anamnesen, idet en manisk periode kan fremprovokeres i den depressive periode af sygdommen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kramper

Den anbefalede dosis for <særnavn> må ikke overskrides, da bupropion er forbundet med en dosisrelateret risiko for kramper. Ved doser op til den maksimale anbefalede daglige dosis (300 mg <særnavn> dagligt) er forekomsten af kramper ca. 0,1% (1/1.000).

Risikoen for kramper under behandling med <særnavn>, har vist sig at være øget ved tilstedeværelsen af prædisponerende risikofaktorer, der nedsætter krampetærsklen. <særnavn> må derfor ikke anvendes til patienter med prædisponerende risikofaktorer, medmindre, der er overvejende sandsynlighed for, at den forventede fordel ved rygeophør er større end den mulige øgede risiko for kramper. Til sådanne patienter, bør doseringen ligge på højst 150 mg daglig.

Alle patienter skal vurderes med hensyn til, om de er disponeret for nogle af risikofaktorene, hvilket bl.a.:

- indebærer samtidig behandling med medicin, der er kendt for at nedsætte krampetærsklen fx antipsykotika, antidepressiva, malariamidler, tramadol, theophyllin, systemiske steroider, quinoloner og sederende antihistaminer. Til sådanne patienter bør doseringen ligge på højst 150 mg daglig.

Desuden skal der udvises forsigtighed ved visse kliniske tilstande, der øger risikoen for kramper,

- fx alkoholmisbrug,
- tidligere hovedtraumer,
- diabetes, der behandles med hyperglykæmika eller insulin
- brug af stimulerende eller anorektiske præparater.

<særnavn> bør seponeres hos patienter, der får kramper under behandlingen, og bør ikke påbegyndes igen.

Interaktioner (se 4.5 Interaktioner)

På grund af farmakokinetiske interaktioner kan plasmakoncentrationerne af bupropion og dets metabolitter blive ændret, hvilket kan øge muligheden for bivirkninger (fx mundtørhed, søvnløshed, krampeanfald). Derfor bør der udvises forsigtighed, når bupropion gives sammen med præparater, der kan inducere eller hæmme bupropions metabolisme.

Bupropion hæmmer metabolismen via cytokrom P450 2D6. Forsigtighed tilrådes ved samtidig brug af lægemidler, der nedbrydes via dette enzym.

Neuropsykiatri

<særnavn> er en centralt virkende noradrenalin/dopamin-genoptagshæmmer og har derfor samme farmakologi som visse antidepressiva. Der er rapporteret neuropsykiatriske reaktioner (se pkt. 4.8 "Bivirkninger". Især er der set psykotiske og maniske symptomer, hovedsageligt hos patienter med kendt psykiatrisk anamnese.

Seponering af nikotin kan forårsage nedtrykt sindstilstand. Depressioner, der i sjældne tilfælde har omfattet selvmordstanker, er set hos personer, der forsøger at holde op med at ryge. Disse symptomer er også set under behandling med <særnavn> og er generelt opstået tidligt i behandlingsforløbet. Den behandlende læge skal være opmærksom på og orientere de personer, som forsøger at holde op med at ryge, om risikoen for depressive symptomer.

Dyredata antyder et misbrugspotentiale. Imidlertid tilbagevises det i humane undersøgelser af misbrugstilbøjelighed og omfattende klinisk erfaring, der viser, at bupropion har et lavt misbrugspotentiale.

Overfølsomhed

<særnavn> bør seponeres, hvis patienten udviser overfølsomhed under behandlingen. Lægen bør være klar over, at symptomerne kan forværres eller genopstå efter ophør med <særnavn> og skal instituere symptomatisk behandling i mindst en uge. Typiske symptomer er bl.a. hududslæt, pruritus, urticaria eller brystmerter, mens alvorligere reaktioner kan være angioødem, dyspnø/bronkospasme, anafylaktisk shock, erythema multiforme eller Stevens Johnson syndrom. Der er også set artralgi, myalgi og feber i forbindelse med udslæt og andre symptomer, der tyder på en forsinket overfølsomhedsreaktion. Disse symptomer kan ligne serumsyge (se pkt. 4.8 "Bivirkninger"). Hos de fleste patienter bedredes symptomerne efter ophør med bupropion og start af behandling med antihistaminer eller kortikosteroider, og symptomerne forsvandt over tid.

Hypertension

I praksis er der set hypertension både hos patienter, der kun får bupropion, og hos patienter, der får bupropion i kombination med nikotinerstatningsprodukter. I nogle tilfælde kan blodtrykket være svært forhøjet (se pkt. 4.8 "Bivirkninger" og kræve øjeblikkelig behandling. Dette er set hos patienter både med og uden eksisterende hypertension. Patientens blodtryk bør måles ved start af behandling og bør følges løbende - specielt hos patienter med eksisterende hypertension. Hvis blodtrykket stiger signifikant, bør det overvejes at ophøre med behandlingen med <særnavn>.

Begrænsede kliniske data antyder, at højere rygeophørsfrekvenser kan opnås ved at kombinere <særnavn> depotplastre med nikotin. En højere forekomst af behandlingsrelateret hypertension er set i kombinationsgruppen. Hvis kombinationsbehandling anvendes, bør der udvises forsigtighed, og det anbefales at måle blodtrykket hver uge. Før samtidig behandling med depotplastre bør lægen læse produktoplysningerne for disse.

Særlige patientgrupper

Ældre: Klinisk erfaring med bupropion har ikke vist nogen forskel i tolerancen hos ældre sammenlignet med andre voksne. Imidlertid kan øget følsomhed hos nogle ældre ikke udelukkes. Hos ældre er der større sandsynlighed for nedsat nyrefunktion, og derfor er 150 mg en gang daglig den anbefalede dosis hos disse patienter.

Nedsat leverfunktion: Bupropion nedbrydes i vid udstrækning i leveren til aktive metabolitter, som yderligere metaboliseres. Der sås ingen forskelle i bupropions farmakokinetik hos patienter med let til

moderat levercirrose sammenlignet med raske, men plasmakoncentrationen af bupropion varierede mere. Derfor bør <særnavn> anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og 150 mg en gang daglig er den anbefalede dosis til disse patienter.

Alle patienter med nedsat leverfunktion bør følges tæt for mulige bivirkninger (fx søvnløshed, mundtørhed, kramper), som kan være tegn på høj koncentration af lægemiddel eller metabolitter.

Nedsat nyrefunktion: Patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Bupropion udskilles hovedsageligt i urinen i form af metabolitter. Derfor er 150 mg en gang daglig den anbefalede dosis til patienter med nedsat nyrefunktion, da bupropion og dets metabolitter kan akkumulere i højere grad end sædvanligt. Patienter bør følges tæt for eventuelle bivirkninger, som kan være tegn på høj koncentration af lægemiddel eller metabolitter.

4.5 Interaktioner

Såfremt <særnavn> anvendes til patienter, der er i behandling med medicin, som er kendt for at nedsætte krampetærsklen, skal det ske efter en afvejning af, om den forventede fordel ved rygeophør er større end den øgede risiko for kramper (se pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Bupropions virkning på andre lægemidler

Selv om bupropion ikke metaboliseres af CYP2D6 isoenzymet, hæmmer bupropion og hydroxybupropion CYP2D6. Samtidig administration af bupropionhydrochlorid og desipramin til raske personer med kendt omfattende nedbrydning af CYP2D6 isoenzymet resulterede i en stor (2-5) gange forøgelse af desipramins C_{max} og AUC. CYP2D6-hæmningen varede i mindst 7 dage efter sidste dosis bupropionhydrochlorid.

Samtidig brug af <særnavn> og lægemidler, der har et smalt terapeutisk indeks, og som fortrinsvist metaboliseres af CYP2D6, er ikke blevet undersøgt. Derfor skal samtidig behandling med disse lægemidler, herunder visse antidepressiva (fx desipramin, imipramin, paroxetin), antipsykotika (fx risperidon, thioridazin), β -blokkere (fx metoprolol) og type 1C antiarytmika (fx propafenon, flecainid), initieres i den lave ende af dosisskalaen for disse produkter. Hvis <særnavn> lægges oven i en behandling hos en patient, der allerede behandles med et produkt, der nedbrydes via CYP2D6, skal en eventuel dosisnedsættelse af den igangværende behandling overvejes, især hvis det drejer sig om et præparat med snævert terapeutisk indeks. I disse tilfælde bør den forventede fordel ved behandling med <særnavn> omhyggeligt afvejes mod den potentielle risiko.

Andre lægemidlers virkning på bupropion

In vitro-fund antyder, at bupropion metaboliseres til dets vigtigste aktive metabolit, hydroxybupropion, primært via cytokrom P450 CYP2B6 (se 5.2 Farmakokinetiske egenskaber).

Derfor skal der udvises forsigtighed, når <særnavn> gives samtidig med stoffer, som er kendt for at påvirke CYP2B6 isoenzymet (fx orphenadrin, cyclophosphamid, iphosphamid).

Da bupropion metaboliseres i udstrakt grad, kan samtidig administration af stoffer, der inducerer metabolisering (fx carbamazepin, phenytoin) eller hæmmer metabolisering (fx valproat) påvirke den kliniske effekt og sikkerhed.

Nikotin administreret transdermalt via depotplastre påvirkede ikke farmakokinetikken af bupropion og dets metabolitter.

Andre interaktioner

Rygning er forbundet med en stigning af aktiviteten af CYP1A2. Efter rygeophør kan forekomme nedsat clearance af medicin, der metaboliseres via dette enzym. Dette kan resultere i øget plasmakoncentration af disse lægemidler, hvilket kan være særlig vigtigt for lægemidler, der primært nedbrydes via CYP1A2, og som har et snævert terapeutisk indeks (fx theofyllin, tacrin og clozapin). De kliniske konsekvenser af rygeophør på andre lægemidler, der delvist metaboliseres via CYP1A2 (fx imipramin, olanzapin, clomipramin og fluvoxamin) er ukendt. Desuden antyder begrænsede data, at nedbrydningen af flecainid eller pentazocin også kan induceres af rygning.

Forsigtighed tilrådes ved administration af <særnavn> til patienter, der samtidig får levodopa eller amantadin. Begrænsede kliniske data antyder, at der er en højere forekomst af bivirkninger (fx kvalme, opkastning og neuropsykiatriske påvirkninger (se pkt. 4.8 "Bivirkninger")) hos patienter, der får bupropion sammen med levodopa eller amantadin.

Selv om kliniske data ikke viser interaktion mellem bupropion og alkohol, har der været sjældne rapporter om neuropsykiatriske påvirkninger eller nedsat tolerance over for alkohol under behandling med <særnavn>. Under behandlingen bør indtagelse af alkohol mindskes eller helt undgås.

Samtidig brug af <særnavn> og monoaminoxidase A og B hæmmere er kontraindiceret (se pkt 4.3 Kontraindikationer) pga. øget risiko for bivirkninger, da MAO-hæmmere påvirker katekolamin transmittersystemet via en anden mekanisme end bupropion. Der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af irreversible MAO-hæmmere og behandling med <særnavn>. For reversible MAO-hæmmere er en 24 timers udvasknings periode tilstrækkelig.

4.6 Graviditet og amning

Sikkerheden af <særnavn> ved brug under graviditet er ikke fastslået.

Dyreundersøgelser antyder ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til udvikling af embryo eller foster, forløbet af gestationen og peri- eller postnatal udvikling. Ekspositionen hos dyr svarede imidlertid til ekspositionen hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis. Den potentielle risiko hos mennesker er ukendt.

Gravide kvinder bør opmuntres til at stoppe rygning uden brug af farmaka. <særnavn> bør ikke bruges til gravide.

Bupropion og dets metabolitter udskilles i human modermælk, og kvinder bør derfor tilrådes at undlade at amme, mens de tager <særnavn>.

4.7 Trafikfarlighed

Som med andre midler, der påvirker CNS, kan bupropion påvirke evnen til at udføre opgaver, som kræver upåvirket dømmekraft eller motoriske og kognitive evner. Svimmelhed og omtågethed er set med <særnavn>. Derfor skal patienter være forsigtige, før de kører bil eller betjener maskiner, indtil de er nogenlunde sikre på, at <særnavn> ikke påvirker disse evner.

4.8 Bivirkninger

Listen nedenfor oplyser om de bivirkninger, som er set i klinikken, ordnet efter hyppighed og organsystemer. Det er vigtigt at bemærke, at rygeophør ofte er forbundet med symptomer på nikotinseponering (fx uro, søvnløshed, tremor, svedtendens), hvoraf nogle også er kendte bivirkninger ved <særnavn>.

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed: Meget almindelig (>2/10), almindelig (>1/100-<1/10), usædvanlig (>1/1000-1/100), sjælden (>1/10000-1/1000).

Kardiovaskulære	Usædvanlig	Takykardi, forhøjet blodtryk (undertiden svært), rødmen.
	Sjælden	Vasodilatation, postural hypotension, synkope.
CNS	Meget almindelig	Søvnløshed (see pkt. 4.2 "Dosering")
	Almindelig	Tremor, koncentrationsbesvær, hovedpine, svimmelhed, depression (se pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen), uro, angst.
	Usædvanlig	Konfusion.
	Sjælden	Kramper (se nedenfor), irritabilitet, fjendtlig adfærd, hallucinationer, depersonalisation, dystoni, ataksi, Parkinsons syge, fascikulation, ukoordination
Endokrine og metaboliske	Usædvanlig	Anoreksi.
	Sjælden	Blodglukoseforstyrrelser.
Gastrointestinale	Almindelig	Mundtørhed, gastrointestinale gener herunder kvalme og opkastning, abdominalsmerter, obstipation.
Lever og galde	Sjælden	Forhøjede leverenzymmer, gulsot, hepatitis.
Generelle	Almindelig	Feber.
	Usædvanlig	Brystsmerter, asteni.
Hud/overfølsomhed	Almindelig	Udslæt, pruritus, svedtends. Overfølsomhedsreaktioner som for eksempel urticaria.
	Sjælden	Alvorligere overfølsomhedsreaktioner herunder angioødem, dyspnø/bronkospasme og anafylaktisk shock. Artralgi, myalgi og feber er også set i forbindelse med udslæt og andre symptomer, der tyder på forsinket overfølsomhed. Disse symptomer kan ligne serumsyge. Erythema multiforme og Stevens Johnsons syndrom er også rapporteret. Forværring af psoriasis.
Sanserne	Almindelig	Smagsforstyrrelser.
	Usædvanlig	Tinnitus, synsforstyrrelse.

Frekvensen af kramper er ca. 0,1% (1/1.000). Den hyppigste type af kramper er generaliserede tonisk-kloniske kramper, en krampeform som i nogle tilfælde kan medføre postiktal konfusion eller hukommelsessvækkelse. (Se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret om akut indtagelse af doser over 10 gange den maksimale terapeutiske dosis. Udover de nævnte bivirkninger har overdosering resulteret i symptomer som døsighed, og tab af bevidsthed. Skønt de fleste patienter kom sig uden følgevirkninger, er der dog sjældne rapporter om dødsfald i forbindelse med overdosering hos patienter, der indtog massive doser af lægemidlet.

Behandling: Indlæggelse tilrådes ved overdosering.

Sørg for frie luftveje, ilttilførsel og ventilation. Maveskylning kan være indiceret, hvis indtagelsen lige har fundet sted. Brug af aktivt kul anbefales også. Der er ingen kendt specifik antidot for bupropion.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Lægemidler til behandling af nikotinafhængighed/Rygeophør, ikke-nikotinsubstitution?. Bupropion er en selektiv hæmmer af neuronal genoptagelse af katekolaminer (noradrenalin og dopamin) med minimal effekt på genoptagelsen af indolaminer (serotonin) og uden hæmning af monoaminoxidase. Det vides ikke, hvilken mekanisme der ligger til grund for bupropions øgning af patienters evne til afstå fra rygning.

Det antages imidlertid, at virkningen udøves via noradrenerge og/eller dopaminerge mekanismer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter peroral administration til raske af 150 mg bupropionhydrochlorid som depottablet ses en maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på ca. 100 nanogram/ml efter 2,5-3 timer. AUC og C_{max} af bupropion og dets aktive metabolitter hydroxy-bupropion og threohydrobupropion stiger proportionalt med dosis over et doserings-interval på 50-200 mg efter en enkelt dosis og over et doseringsinterval på 300-450 mg/dag ved kronisk dosering. C_{max} og AUC for hydroxybupropion er henholdsvis ca. 3 og 14 gange højere end C_{max} og AUC for bupropion. C_{max} for threohydrobupropion svarer til C_{max} for bupropion, mens AUC for threohydrobupropion er ca. 5 gange højere end for bupropion. C_{max} for hydroxybupropion og threohydrobupropion nås efter ca. 6 timer efter indgift af en enkelt dosis bupropion. Plasmakoncentrationen af erythrohydrobupropion (en aktiv isomer af threohydrobupropion) kan ikke bestemmes efter en enkelt dosis bupropion.

Efter kronisk dosering med bupropion 150 mg 2 gange daglig svarer C_{max} værdier af bupropion til dem, der ses efter enkelt dosis dosering. For hydroxybupropion og threohydrobupropion er C_{max} værdierne højere (henholdsvis 4 og 7 gange) ved steady-state end efter enkelt dosering.

Plasmakoncentrationen af erythrohydro-bupropion er sammenlignelig med steady-state plasmakoncentrationen af bupropion.

Steady-state for bupropion og dets metabolitter nås i løbet af 5-8 dage. Den absolutte biotilgængelighed for bupropion kendes ikke. Imidlertid viser data over udskillelsen i urinen, at mindst 87% af bupropiondosis absorberes. Absorptionen af bupropion påvirkes ikke væsentligt af samtidig fødeindtagelse.

Distribution

Bupropion har en udbredt distribution med et tilsyneladende fordelingsvolumen på ca. 2.000 l. Bupropion, hydroxybupropion og threohydrobupropion er moderat bundet til plasmaproteiner (henholdsvis 84%, 77% og 42%).

Bupropion og dets aktive metabolitter udskilles i human modermælk. Dyreundersøgelser viser, at bupropion og dets aktive metabolitter passerer blod-hjerne-barrieren og placenta.

Metabolisme

Bupropion undergår omfattende metabolisering hos mennesker. Tre farmakologisk aktive metabolitter er blevet identificeret i plasma: hydroxybupropion og amino-alkohol-isomererne threohydrobupropion og erythrohydrobupropion. Disse kan have klinisk betydning, da deres plasmakoncentrationer er lige så høje eller højere end bupropions. De aktive metabolitter nedbrydes yderligere til inaktive metabolitter (hvoraf nogle ikke er fuldt karakteriseret, men kan indeholde konjugater) og udskilles i urinen.

In vitro-undersøgelser antyder at bupropion primært metaboliseres til den fremherskende aktive metabolit hydroxybupropion via CYP2B6, mens CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 er mindre involveret. I modsætning hertil dannes threohydrobupropion ved carbonylreduktion, men involverer ikke cytokrom P450 isoenzymerne. (Se 4.5 Interaktioner)

Threohydrobupropions og erythrohydrobupropions potentielle hæmning af cytokrom P450 er ikke undersøgt.

Bupropion og hydroxybupropion er begge relativt svage hæmmere af CYP2D6 isoenzymet med K_i værdier på henholdsvis 21 og 13,3 μm (se 4.5 Interaktioner).

Efter peroral indtagelse af en enkelt dosis 150 mg bupropion var der ingen forskel mellem rygere og ikke-rygere med hensyn til C_{max} , halveringstid, T_{max} , AUC eller clearance af bupropion eller dets hovedmetabolitter.

Hos dyr har bupropion vist sig at inducere sin egen nedbrydning efter subkronisk administration. Hos mennesker er der ingen tegn på enzyminduktion af bupropion eller hydroxybupropion hos frivillige eller patienter, der fik den anbefalede dosis bupropionhydrochlorid i 10-45 dage.

Elimination

Efter peroral administration af 200 mg ^{14}C -bupropion til mennesker blev 87% og 10% af den radioaktive dosis genfundet i henholdsvis urin og fæces. Den dosisfraktion, der blev udskilt uomdannet, var kun 0,5%. Fundet er i overensstemmelse med den udstrakte nedbrydning af bupropion. Under 10% af denne ^{14}C -dosis blev genfundet i urinen som aktive metabolitter.

Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance efter peroral administration af bupropionhydrochlorid er ca. 200 l/time og den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for bupropion er ca. 20 timer.

Eliminationshalveringstiden for hydroxybupropion er ca. 20 timer. Eliminationshalveringstiderne for threohydrobupropion og erythrohydrobupropion er længere (henholdsvis 37 og 33 timer).

Særlige patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke undersøgt, hvilken virkning nedsat nyrefunktion har på bupropions farmakokinetik. Eliminationen af bupropions hovedmetabolitter kan være påvirket ved nedsat nyrefunktion. (Se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.)

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken for bupropion og dets aktive metabolitter var ikke statistisk signifikant ændret hos patienter med let til moderat levercirrose sammenlignet med raske, skønt variationen var større hos disse patienter. (Se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.) Hos patienter med svær levercirrose var C_{max} og AUC for bupropion væsentligt øget (gennemsnitlig forskel henholdsvis ca. 70% og 3 gange) og mere variabel sammenlignet med værdierne hos raske. Den gennemsnitlige halveringstid var også forlænget (med ca. 40%). For hydroxybupropion var den gennemsnitlige C_{max} nedsat (med ca. 70%), den gennemsnitlige AUC tenderede til at være forhøjet (med ca. 30%), den mediane T_{max} kom senere (ca. 20 timer) og den gennemsnitlige halveringstid var længere (ca. 4 gange) end hos raske. For threohydrobupropion og erythrohydrobupropion tenderede den gennemsnitlige C_{max} til at være nedsat (med ca. 30%), den gennemsnitlige AUC tenderede til at være forhøjet (med ca. 50%), den mediane T_{max} kom senere (ca. 20 timer) og den gennemsnitlige halveringstid var længere (ca. 2 gange) end hos raske (se 4.3 Kontraindikationer).

Ældre

Farmakokinetiske undersøgelser hos ældre har vist varierende resultater. En enkeltdosis undersøgelse viste, at farmakokinetikken for bupropion og dets metabolitter hos ældre ikke adskilte sig fra den, der ses hos yngre voksne. En anden farmakokinetisk undersøgelse med enkelt- og flergangsdosering syntes at vise, at bupropion og dets metabolitter i højere grad akkumuleres hos ældre. Klinisk erfaring har ikke vist forskelle mellem ældre og yngre, med hensyn til hvor godt bupropion og dets metabolitter tåles, men det kan ikke udelukkes at ældre vil være mere følsomme. (Se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.)

5.3 Prækliniske oplysninger

I dyreundersøgelser var bupropiondoser, mange gange højere end de terapeutiske doser hos mennesker, blandt andet årsag til følgende dosisrelaterede symptomer: ataksi og kramper hos rotter, generel svækkelse, tremor og emesis hos hunde og øget letalitet hos begge arter. Da der er enzyminduktion hos dyr, men ikke hos mennesker, svarende den systemiske eksposition til den, der ses hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis.

Der er set leverforandringer i dyreundersøgelser, men disse afspejler virkningen af en leverenzym-inducer. Ved de anbefalede doser hos mennesker, inducerer bupropion ikke sin egen metabolisme. Dette antyder, at de hepatiske fund hos laboratoriedyr kun har begrænset betydning ved risikovurderingen af bupropion.

Genotoksicitetsdata antyder, at bupropion er et svagt bakteriemutagen, men ikke et pattedyrsmutagen, og derfor er uden betydning som et humant genotoksisk stof. Muse- og rotteundersøgelser bekræfter, at der ikke er karcinogenicitet hos disse arter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Indholdsstoffer Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Cysteinhydrochloridmonohydrat
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)
Carnaubavoks (poleringsmiddel)

Prægelak

Sort jernoxid (E172)
Hypromellose

6.2 Uforligeligheder

Ingen.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25° C. Opbevares i original emballage.

6.5 Emballage

Kartoner med koldformsfolie/folieblisterpakninger (PA-Alu-PVC/Alu). . Hvert blisterkort indeholder 10 tabletter.

30, 40, 50, 60 eller 100 tabletter i hver pakning Ikke alle pakningstørrelser er på markedet.

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Ingen.

7. REGISTRERINGSINDEHAVER

Udfyldes individuelt

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSE NR.

Udfyldes individuelt

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Udfyldes individuelt

10. REVISION AF PRODUKTRESUMÉ