

### **LIITE III**

#### **VALMISTEYHTEENVETO**

**Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli bupropioni sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.**

**Tekstiä ei tämän jälkeen päivitetä EMEAn toimesta eikä se sen vuoksi välttämättä vastaa tämänhetkisiä tekstejä.**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi> 150 mg depottabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tabletti sisältää 150 mg bupropionihydrokloridia.

Apuaineet: ks. 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

depottabletti

Tabletti on valkoinen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera ja pyöreä. Toisella puolella on painatus GX CH7.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Avuksi tupakoinnin lopettamisessa yhdessä motivoivien tukitoimien kanssa nikotiiniriippuvaisilla potilailla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

<Kauppanimeä> on käytettävä tupakoinnin lopettamista koskevien virallisten suositusten mukaisesti. Lääkettä määräävien on arvioitava potilaan lopettamismotivaatio. Lopettamista tukevat hoidot onnistuvat paremmin potilailla, jotka ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin ja jotka saavat siihen tukitoimia. <Kauppanimi>-tabletit niellään kokonaisina. Niitä ei saa murskata tai pureskella.

Hoitoaika on 7 – 9 viikkoa.

Vaikka <Kauppanimen> lopettamiseen ei oleteta liittyvän oireita, hoidon lopettamista asteittain annosta pienentäen voidaan harkita.

Hoito tulee lopettaa, jos vaikutusta ei ole saavutettu seitsemän hoitoviikon jälkeen

#### **Aikuiset**

Hoito suositellaan aloitettavaksi, kun potilas vielä tupakoi. Tupakoinnin lopettamiselle asetetaan tavoitepäivä kahden ensimmäisen <Kauppanimi>-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 <Kauppanimen> ottamista juuri ennen nukkumaan menoa (edellyttäen, että annosten välille jää vähintään 8 tuntia).

#### **Käyttö lapsilla ja nuorilla**

<Kauppanimeä> ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille, koska <Kauppanimi>-tablettien turvallisuutta ja tehoa näillä potilailla ei ole selvitetty.

### **Käyttö vanhuksilla**

<Kauppanimeä> tulee määrätä vanhuksille varoen. Ei voida poissulkea mahdollisuutta, että jotkut vanhemmat potilaat olisivat herkempiä <Kauppanimelle>. Annossuositus vanhuksille on 150 mg kerran vuorokaudessa.

### **Käyttö potilailla joilla on maksan toiminnanvaja**

<Kauppanimeä> on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan toiminnanvaja.

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

### **Käyttö potilailla, joilla on munuaisten toiminnanvaja**

<Kauppanimeä> on käytettävä varoen potilailla, joilla on munuaisten toiminnanvaja. Annossuositus näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

<Kauppanimi> on kontraindisoitu potilaille, jotka ovat yliherkkiä bupropionille tai jollekin muulle valmisteen aineosalle.

<Kauppanimi> on kontraindisoitu potilaille, joiden sairauteen liittyy aivoperäisiä kohtauksia, sekä potilaille, joilla on joskus aikaisemmin elämänsä aikana ollut aivoperäinen kohtaus. <Kauppanimi> on kontraindisoitu potilaille, joilla tiedetään olevan keskushermoston kasvain.

<Kauppanimi> on kontraindisoitu potilaille, jotka missä hoidon vaiheessa tahansa äkillisesti lopettavat alkoholin käytön tai sellaisen lääkkeen käytön, jonka lopettamiseen tiedetään liittyvän kouristusten mahdollisuus (erityisesti bentsodiatsepiinit tai niiden kaltaiset aineet).

<Kauppanimi> on kontraindisoitu potilaille, joilla on nyt tai aikaisemmin diagnosoitu bulimia tai anoreksia nervosa.

<Kauppanimi> on kontraindisoitu potilaille, joilla on vaikea maksakirroosi.

<Kauppanimeä> ei saa käyttää yhdessä MAO-inhibiittorien kanssa. Irreversiibelien MAO-inhibiittorien käytön lopettamisen ja <Kauppanimen> käytön välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversiibelien MAO-inhibiittorien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

<Kauppanimi> on kontraindisoitu potilaille, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö koska se voi laukaista maanisen episodin taudin depressiovaiheessa.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Aivoperäiset kohtaukset Suositeltua <Kauppanimi>-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).

<Kauppanimen> käyttöön liittyvä vaara saada kouristuksia kasvaa, jos potilaalla on altistavia riskitekijöitä, jotka alentavat kouristuskynnystä. <Kauppanimeä> 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, antidepressantit, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemiset steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit). Potilaille, joille määrätään tällaisia lääkkeitä <Kauppanimen> käytön aikana, on harkittava maksimiannosta 150 mg/vrk hoidon loppuajaksi.
- alkoholin väärinkäyttö
- aikaisempi päähän kohdistunut vamma
- diabetes, jonka hoitoon käytetään hypoglykemialääkkeitä tai insuliinia
- piristävien lääkeaineiden tai laihdutuslääkkeiden käyttö

<Kauppanimen> käyttö on lopetettava potilailla, jotka saavat hoidon aikana aivoperäisen kohtauksen, eikä hoitoa saa aloittaa uudestaan.

#### Yhteisvaikutukset (ks. 4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset)

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.

#### Neuropsykiatria

<Kauppanimi> on keskushermostoon vaikuttava noradrenaliini/dopamiini takaisinotonestäjä ja siten sen farmakologia muistuttaa joidenkin antidepressanttien farmakologiaa. Neuropsykiatrisia reaktioita on raportoitu (ks. 4.8. Haittavaikutukset). Erityisesti on raportoitu psykoottisia ja maanisia oireita, pääasiassa potilailla, joilla tiedetään olleen psykiatrisia sairauksia aikaisemmin.

Masentunut mieliala voi olla nikotiinin vieroitusoire. Depressiota, johon on harvoin liittynyt itsemurha-ajatuksia, on raportoitu potilailla, jotka yrittävät lopettaa tupakoinnin. Näitä oireita on raportoitu myös <Kauppanimi>-hoidon aikana, yleensä hoidon alkuvaiheessa. Hoitavien lääkäreiden tulee olla tietoisia merkittävien depressio-oireiden 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

<Kauppanimen> käyttö tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysreaktio hoidon aikana. Hoitavien lääkäreiden tulisi tiedostaa, että oireet voivat kehittyä edelleen tai ne voivat ilmaantua uudestaan <Kauppanimi>-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. 4.8 Haittavaikutukset). 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. 4.8 Haittavaikutukset) ja vaatii akuuttia hoitoa, potilailla, jotka ovat saaneet bupropionia ainoana hoitona tai yhdistelmänä nikotiinin korvaushoidon kanssa. Tätä on havaittu sekä potilailla, joilla on ollut aikaisemmin korkea verenpaine, että potilailla, joilla ei ole. Hoidon alussa on syytä mitata potilaan verenpaine viitearvoksi ja varsinkin potilailta, joilla on korkea verenpaine, sitä tulee seurata hoidon aikana. On harkittava <Kauppanimen> käytön lopettamista, jos verenpaineessa havaitaan kliinisesti merkittävä nousu.

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

#### Erytisyryhmät

Vanhukset - Kliininen kokemus bupropionista ei ole tuonut esiin siedettävyyseroja vanhusten ja muiden aikuispotilaiden välillä. Jotkut vanhukset saattavat kuitenkin olla lääkkeelle herkempiä. Vanhuksilla on muita todennäköisemmin munuaisten toiminnanvajautta ja heille suositellaan sen vuoksi annosta 150 mg kerran vuorokaudessa.

Maksan toiminnanvajauksesta kärsivät - Bupropioni metaboloituu suurelta osin maksassa aktiiviseksi metaboliiteiksi, jotka metaboloituvat edelleen. Bupropionin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä eroja potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin, mutta bupropionin pitoisuudet plasmassa vaihtelivat enemmän potilaasta toiseen. Sen vuoksi <Kauppanimeä> on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan toiminnanvajausta ja annossuositus on 150 mg kerran vuorokaudessa.

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

Munuaisten toiminnanvajauksesta kärsivät - Potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ei ole tutkittu. Bupropioni erittyy virtsaan pääosin metaboliitteina. Sen vuoksi annosta 150 mg kerran vuorokaudessa suositellaan potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvajausta koska bupropioni ja sen metaboliitit voivat kumuloitua näillä potilailla tavallista enemmän. Potilaita on seurattava tarkasti sellaisten haittavaikutusten havaitsemiseksi, jotka saattaisivat viitata korkeisiin lääke- tai metaboliittitasoihin.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Potilaille, jotka saavat lääkettä, jonka tiedetään alentavan kouristuskykyä, tulee antaa <Kauppanimeä> vain, jos on olemassa pakottava kliininen peruste, jonka mukaan tupakoinnin lopettamisen mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin lisääntyneeseen kouristusvaaraan liittyvät haitat (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

##### Bupropionin vaikutus muihin lääkkeisiin:

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

Vaikka asiaa ei olekaan muodollisesti tutkittu, käytettäessä lääkkeitä, joilla on kapea terapeutinen ikkuna ja jotka ovat pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien metaboloimia, samanaikaisesti <Kauppanimen> kanssa, hoito on aloitettava käyttäen annossuosituksen pienimpiä annoksia. Tällaisia lääkkeitä ovat jotkin antidepressiivit (kuten desipramiini, imipramiini, paroksetiini), psykoosilääkkeet (kuten risperidoni, tioridatsiini), betasalpaajat (kuten metoproli) ja tyyppin 1C rytmihäiriölääkkeet (kuten propafanoni, flekainidi). Jos <Kauppanimi> lisätään hoitoon, johon kuuluu jo entuudestaan tällaisia lääkkeitä, on syytä harkita alkuperäisen lääkityksen annosten pienentämistä. Näissä tapauksissa on huolellisesti verrattava <Kauppanimi>-hoidon mahdollisia etuja mahdollisiin vaaroihin.

##### Muiden lääkkeiden vaikutus bupropioniin:

*In vitro* havainnot osoittavat bupropionin metaboloituvan tärkeimmäksi aktiiviseksi metaboliitiksi, hydroksibupropioniksi pääasiassa sytokromi P450 CYP2B6:n välityksellä (ks. 5.2. Farmakokinetiikka). Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun <Kauppanimeä> annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa CYP2B6-isoentsyymiin (esim. orfenadriini, syklofosfamidi, ifosfamidi).

Koska bupropioni metaboloituu suurelta osaltaan, on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samanaikaisesti sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään edistävän metaboliaa (esim. karbamatsiini,

fenytoiini) tai estävän metaboliaa (esim. valproaatti), koska nämä voivat vaikuttaa sen kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen.

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

#### Muut yhteisvaikutukset:

Tupakointiin liittyy CYP1A2-aktiiviteetin lisääntyminen. Tupakoinnin lopettamisen jälkeen sellaisten lääkkeiden puhdistuma voi olla hitaampaa, jotka metaboloituvat tämän entsyymin välityksellä. 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 vaikutusta muihin CYP1A2:n osittain metaboloimiin lääkkeisiin (esim. imipramiini, olantsapiini, klomipramiini ja fuvoksamiini) ei tunneta. Lisäksi rajallisen tiedon mukaan tupakointi voi kiihdyttää flekainidin tai pentatsokiinin metaboliaa.

<Kauppanimeä> 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. 4.8 Haittavaikutukset) 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 <Kauppanimi>-hoidon aikana. Alkoholin käyttö <Kauppanimen> käytön aikana on minimoitava tai sitä on vältettävä.

Koska monoamiinioksidaasi A ja B -inhibiittorit myös edistävät katekolaminergisiä käytäviä, mutta eri mekanismeilla kuin bupropion, <Kauppanimen> ja MAO-estäjien samanaikainen käyttö on kontraindisoitua (ks. 4.3 Vasta-aiheet). Yhteiskäyttö lisää haittavaikutusten mahdollisuutta. Irversiibelien MAO-inhibiittorien käytön lopettamisen ja <Kauppanimen> käytön välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversiibelien MAO-inhibiittorien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

<Kauppanimen> käytön turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole vielä varmistettu.

Eläinkokeiden tulokset eivät osoittaneet suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia alkion tai sikiön kehitykselle, raskauden kululle tai perinataali- ja postnataalikehitykselle. Eläinten altistus näissä tutkimuksissa vastasi kuitenkin ihmisten altistusta käytettäessä suurimpia suositeltuja annoksia. Ihmiselle koituvaa vaaraa ei tunneta.

Raskaana olevia tulee kannustaa lopettamaan tupakointi ilman farmakoterapiaa. <Kauppanimeä> ei tule käyttää raskauden aikana.

Koska bupropioni ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon, imettävien äitien ei pidä imettää lapsiaan, kun he käyttävät <Kauppanimeä>.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kuten muutkin keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, bupropioni saattaa vaikuttaa potilaan kykyyn suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja. <Kauppanimen> on myös osoitettu aiheuttavat huimausta ja pyörrytystä. Potilaiden on sen vuoksi oltava varovaisia auton ajossa tai koneiden käytössä ennen kuin he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei <Kauppanimi> 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 nikotiinivieroitusoireita (esim. ärtymistä, unettomuutta, vapinaa, hikoilua), joista osa mainitaan myös <Kauppanimen> haittavaikutuksina.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden perusteella seuraavasti: erittäin yleinen (>1/10); yleinen (>1/100, <1/10); melko harvinainen (>1/1000, <1/100); harvinainen (>1/10000, < 1/1000)

sydän-verisuonet	melko harvinainen	takykardia, verenpaineen kohoaminen (joskus vakavaa), punastuminen
	harvinainen	vasodilataatio, asentoon liittyvä verenpaineen lasku, pyörtyminen
keskushermosto	erittäin yleinen	unettomuus (ks. 4.2 Annostus ja antotapa)
	yleinen	vapina, keskittymishäiriöt, päänsärky, huimaus, depres (ks. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet), ärtyneisyys, levottomuus
	melko harvinainen	sekavuus
	harvinainen	kouristukset (ks. alla), ärtyneisyys, vihamielisyys, hallusinaatiot, depersonalisaatio, dystonia, ataksia, parkinsonismi, nykiminen, koordinaatiohäiriöt
endokrinologia metabolia	melko harvinainen	anoreksia
	harvinainen	veren sokeriarvojen muutokset
maha- suolikanava	yleinen	suun kuivuminen, maha/suolikanavan häiriöt kuten pahoinvointi ja oksentelu, mahakivut, ummetus
yleisoireet	yleinen	kuume
	melko harvinainen	rintakipu, voimattomuus
maksa/sappi	harvinainen	kohonneet maksa-arvot, keltaisuus, hepatiitti
iho/yliherkkyys	yleinen	ihottuma, kutina, hikoilu. Yliherkkyysreaktiot kuten urtikaria
	harvinainen	vakavammat yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien angioödeema, dyspnea/bronkospasmi ja anfyylaktinen shokki  Artralgiaa, myalgiaa ja kuumetta on myös raportoitu ihottuman ja muiden viivästyneeseen yliherkkyysreaktiin viittaavien oireiden yhteydessä. Nämä oireet voivat muistuttaa seerumisairautta.  Erytema multiforme ja Stevens Johnson syndroomaa on myös raportoitu.  psoriaasin paheneminen
aistit	yleinen	makuhäiriöt
	melko harvinainen	tinnitus, näköhäiriöt

Kouristusten esiintyvyys on noin 0,1 % (1/1000). Yleisin kouristustyyppi on yleistynyt toonis-klooninen kouristus. Tämän tyyppinen kouristus voi joskus johtaa postiktaaliseen sekavuuteen tai muistin heikentymiseen. (Ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

## 4.9 Yliannostus

Yliannostusraportteja on yli 10-kertaisista annoksista hoitoannokseen verrattuna. Haittavaikutuksissa mainittujen oireiden lisäksi yliannostukseen on liittynyt uneliaisuutta ja tajuttomuutta. Vaikka useimmat potilaat toipuivat ilman seuraamuksia, bupropionin yliannoksiin liittyviä kuolemantapauksia on raportoitu joitakin tapauksia. Näihin on liittynyt erittäin suuri lääkkeen yliannostus.

*Hoito:* Sairaalahoidoa suositellaan, mikäli potilas on ottanut yliannoksen.

On varmistuttava, että hengitystiet ovat riittävästi auki ja että hapensaanti ja hengitys on riittävä. Mahahuuhdeltu voi olla paikallaan, jos se päästään tekemään pian yliannoksen nauttimisen jälkeen. Myös lääkehiiltä suositellaan. Bupropionille ei ole tunnettua vasta-ainetta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: nikotiiniriippuvuuteen käytettävät lääkkeet  
ATC-koodi: N07B A02

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

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

### 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. Erythrohydrobupropionin (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. Bupropionin imeytyminen ei muutu merkittävästi vaikka se otettaisiin samanaikaisesti ruoan kanssa.

#### **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.

#### **Metabolia:**

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. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset).

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  $\mu$ M. (Ks. 4.4. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset)

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 entsyymistä 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 aktiivisina 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 erythrohydrobupropionin eliminaation puoliintumisajat ovat pitempiä (37 t ja 33 t).

#### **Erityisryhmät:**

##### **Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriö:**

Munuaisten toimintahäiriöiden vaikutusta bupropionin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Munuaisten vajaatoiminnalla voi olla vaikutusta bupropionin tärkeimpien metaboliittien eliminaatioon. (Ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

##### **Potilaat, joilla on 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. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). 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. Trehydrobupropionin ja ertyhydrobupropionin 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. 4.3. Vasta-aiheet).

### **Vanhukset:**

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 vanhemmat potilaat voisi olla herkempiä. (Ks. 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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. Suositelluilla 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 tunnetta.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kartonki, jossa on läpipainolevykkeet (PA-Alu-PVC/Alu)  
30, 40, 50, 60 tai 100 tablettia pakkauksessa. Kussakin levykkeessä on 10 tablettia.  
Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Käyttö-, käsittely- (sekä hävittämis-) ohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

tuotteella ei ole myyntilupaa Suomessa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

tuotteella ei ole myyntilupaa Suomessa

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

tuotteella ei ole myyntilupaa Suomessa

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**