

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för bupropion-innehållande humanläkemedel.

Texten var gällande vid den tiden, den har därefter inte upprätthållits eller uppdaterats av EMEA och torde därför inte nödvändigtvis motsvara den senaste texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Fantasinamn> 150 mg depottabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller bupropion som 150 mg bupropionhydroklorid.
Beträffande hjälpämnen, se 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

<Fantasinamn> bör användas i enlighet med riktlinjer för rökavvänjning.

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

<Fantasinamn> tabletter ska sväljas hela och inte krossas eller tuggas.

Rekommenderad behandlingsperiod är 7-9 veckor.

Även om utsättningsymtom inte är att förvänta med <Fantasinamn> kan en gradvis nedtrappning ändå övervägas.

Om ingen effekt noterats efter 7 veckors behandling bör behandlingen avslutas.

Vuxna

Behandlingen påbörjas när patienten fortfarande röker. Ett datum för rökstopp fastställs inom de två första behandlingsveckorna med <Fantasinamn>, 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 <Fantasinamn> i samband med sänggåendet, (under förutsättning att det är minst 8 timmar mellan doserna).

Barn och ungdomar

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

Äldre

Försiktighet ska iakttas vid behandling av äldre. Det går inte att utesluta att vissa individer kan vara mer känsliga för biverkningar av <Fantasinamn>. Den rekommenderade doseringen hos äldre är 150 mg 1 gång dagligen.

Patienter med leverinsufficiens

Försiktighet ska iakttas 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.

Patienter med njurinsufficiens

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot bupropion eller något av hjälpämnena.

Epilepsi eller tidigare (även enstaka) krampanfall i anamnesen.

Känd tumör i centrala nervsystemet (CNS).

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

Bulimi eller anorexia nervosa, även tidigare i anamnesen.

Svår levercirros.

Samtidig användning av <Fantasinamn> 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 <Fantasinamn>. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig. Anamnes på bipolär sjukdom, eftersom <Fantasinamn> kan utlösa maniska episoder under den depressiva fasen av sjukdomen.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Krampanfall

Den rekommenderade dosen med <Fantasinamn> ska inte överskridas, eftersom det finns en dosberoende risk för krampanfall med bupropion. Vid dosering upp till maximal rekommenderad dygnsdos (300 mg <Fantasinamn> dagligen) är incidensen av krampanfall ca 0,1% (1/1000).

Det föreligger en ökad risk för krampanfall vid användning av <Fantasinamn> i närvaro av predisponerande riskfaktorer som sänker kramptröskeln. <Fantasinamn> 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 ordineras sådana läkemedel samtidigt som de använder <Fantasinamn> ska en maximal dygnsdos på 150 mg övervägas för återstoden av deras behandling.
- alkoholmissbruk
- tidigare skallskada
- diabetes som behandlas med blodsockersänkande läkemedel eller insulin
- användning av centralstimulerande eller aptitnedsättande medel

<Fantasinamn> bör utsättas och inte återinsättas hos patienter som får krampanfall under behandlingen.

Interaktioner (se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner)

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 via cytokrom P450 2D6. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av läkemedel som metaboliseras via detta enzym.

Neuropsykiatri

<Fantasinamn> är en centralt verkande återupptagshämmare av noradrenalin/dopamin och har på så sätt en likartad farmakologi som en del antidepressiva läkemedel. Neuropsykiatriska reaktioner har rapporterats (se Biverkningar 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, har rapporterats hos patienter som försöker sluta röka. Dessa symtom har också rapporterats under behandling med <Fantasinamn> och har generellt inträffat tidigt under behandlingen. 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 beroende. Studier av beroenderisk hos människa, liksom omfattande klinisk erfarenhet, visar emellertid att bupropion har låg missbrukspotential.

Överkänslighet

Behandling med <Fantasinamn> ska avbrytas om patienten får överkänslighetsreaktioner. Behandlande läkare bör vara medvetna om att symtom 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-Johnson syndrom. Ledsmärtor, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom vilket tyder på en fördröjd överkänslighetsreaktion. Denna symtombild kan likna serumsjuka. (Se 4.8 Biverkningar.) 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 akutbehandling (se 4.8 Biverkningar), 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 bör därför mätas vid början av behandlingen och följas upp regelbundet, speciellt hos patienter med befintlig hypertoni. Om en kliniskt signifikant blodtrycksförhöjning observeras bör man överväga att avbryta behandlingen.

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

Speciella patientgrupper

Äldre – Klinisk erfarenhet med 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. Nedsatt njurfunktion förekommer i ökad utsträckning hos äldre, varför den rekommenderade doseringen är 150 mg 1 gång dagligen hos dessa patienter.

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 försökspersoner, men bupropions plasmanivåer visade en större variabilitet mellan enskilda patienter. Av denna anledning ska <Fantasinamn> 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), som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter.

Nedsatt njurfunktion - Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. 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 metaboliter kan ackumuleras i större utsträckning än normalt hos dessa patienter. Patienten bör övervakas noga avseende eventuella biverkningar, som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner
Patienter som behandlas med läkemedel som sänker kramptröskeln ska bara använda <Fantasinamn> om det finns en övertygande klinisk motivering där den potentiella medicinska fördelen med rökavvänjning överstiger den ökade risken för krampanfall (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

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 försökspersoner, som var kända snabba metaboliserares av CYP2D6 isoenzymet, resulterade i stora (2 till 5 gånger) ökning av C_{max} och AUC för desipramin. Hämningen av CYP2D6 kvarstod i åtminstone 7 dagar efter den sista dosen av bupropionhydroklorid.

Även om det inte formellt har studerats, ska samtidig behandling med läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och övervägande metabolisering via CYP2D6 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 <Fantasinamn> adderas till en redan pågående behandling med ett sådant läkemedel, bör behovet av dossänkning av ifrågakvarande läkemedel övervägas. I dessa fall ska den förväntade nyttan av behandling med <Fantasinamn> noggrant övervägas i jämförelse med de potentiella riskerna.

Effekten av andra läkemedel på bupropion

Studier *in vitro* indikerar att bupropion metaboliseras till sin aktiva huvudmetabolit hydroxibupropion primärt via cytokrom P450 CYP2B6 (se 5.2 Farmakokinetiska uppgifter). Försiktighet bör därför iaktas när <Fantasinamn> administreras samtidigt med andra läkemedel som kan påverka CYP2B6 (t ex orfenadrin, cyklofosamid, ifosamid).

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) eller hämma metabolism (t ex valproat), eftersom sådana kan påverka dess kliniska effekt och säkerhet.

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 kan clearance minska 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.

<Fantasinamn> bör 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 4.8 Biverkningar) hos patienter som använder bupropion samtidigt med levodopa eller amantadin.

Trots att kliniska data inte har påvisat att en farmakokinetisk interaktion föreligger mellan bupropion och alkohol, har sällsynta rapporter av neuropsykiatriska biverkningar eller minskad tolerans för alkohol rapporterats under behandling med <Fantasinamn>. Alkoholintaget bör därför minimeras eller undvikas under behandlingstiden.

Eftersom MAO-A- och -B-hämmare också förstärker de katekolaminerga effekterna men genom en annan mekanism än bupropion, är samtidig användning av <Fantasinamn> och MAO-hämmare kontraindicerad (se 4.3 Kontraindikationer), 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 <Fantasinamn>. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

4.6 Graviditet och amning

Säkerheten hos <Fantasinamn> under graviditet har inte utvärderats hos människa.

Utvärdering av experimentella djurstudier indikerar varken direkta eller indirekta skadliga effekter på utvecklingen av embryo eller foster, graviditetsförloppet och den perinatale eller postnatale utvecklingen. Exponeringen hos djur var emellertid i samma storleksordning som den systemiska exponering som erhålls hos människa vid den maximalt rekommenderade doseringen. Den potentiella risken hos människa är inte känd.

Gravida kvinnor ska uppmanas till att sluta röka utan farmakoterapi. <Fantasinamn> ska inte användas under graviditet.

Eftersom bupropion och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa, bör mödrar rekommenderas att inte amma när de använder <Fantasinamn>.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I likhet med andra läkemedel som påverkar CNS, kan bupropion påverka förmågan att utföra uppgifter som kräver omdöme eller motoriska och kognitiva färdigheter. Det finns även rapporter om yrsel eller yrselliknande effekter vid användning av <Fantasinamn>. Därför bör patienter vara försiktiga med att framföra fordon eller använda maskiner innan de försäkrat sig om att <Fantasinamn> tabletter 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 <Fantasinamn>.

Biverkningarna är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning; mycket vanliga (>1/10), vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1000, <1/100), sällsynta (>1/10000, <1/1000).

Kardiovaskulära	Mindre vanliga	Takykardi, förhöjt blodtryck (ibland kraftigt), rodnad.
	Sällsynta	Vasodilatation, postural hypotension, synkope.
CNS	Mycket vanliga	Sömnsvårigheter (se 4.2 Dosering och administreringssätt)
	Vanliga	Tremor, koncentrationssvårigheter, huvudvärk, yrsel, depression, oro, ångest.
	Mindre vanliga	Konfusion.
	Sällsynta	Krampanfall (se nedan), irritabilitet, aggressivitet, hallucinationer, depersonalisation, dystoni, ataxi, Parkinsonism, muskelryckningar, koordinationsproblem.
Endokrina och metabola	Mindre vanliga	Anorexi.
	Sällsynta	Blodsockerrubbningar.
Gastrointestinala	Vanliga	Muntorrhet, gastrointestinala störningar som illamående och kräkning, buksmärta, förstoppning.
Allmänna	Vanliga	Feber.
	Mindre vanliga	Bröstmärta, kraftlöshet.
Lever	Sällsynta	Förhöjda leverenzymvärden, ikterus, hepatit.

Hud / Överkänslighet	Vanliga	Utslag, klåda, svettningar. Överkänslighetsreaktioner såsom urticaria.
	Sällsynta	Svårare överkänslighetsreaktioner som angioödem, dyspné/bronkospasm och anafylaktisk chock. Ledsmärtor, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom som tyder på en fördröjd överkänslighetsreaktion. Denna symtombild kan likna serumsjuka. Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom har också rapporterats. Försämring av psoriasis.
Speciella sinnesorgan	Vanliga	Smakförändringar.
	Mindre vanliga	Tinnitus, synstörningar.

Incidensen av krampanfall är ca 0,1% (1/1000). Den vanligaste typen av krampanfall är generaliserade toniska-kloniska kramper, en typ av anfall som i enstaka fall kan leda till post-iktal förvirring eller minnesstörning. (Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått.)

4.9 Överdoser

Akut intag av doser överstigande 10 gånger den maximala terapeutiska dosen har rapporterats. Förutom de ovan angivna biverkningarna har överdosering resulterat i symtom som dåsighet och medvetlöshet. I de allra flesta fall tillfrisknar patienten utan men. Dödlig utgång vid överdosering är sällsynt, men har förekommit hos patienter som intagit massiva doser av läkemedlet.

Behandling: Vid överdosering rekommenderas inläggning på sjukhus.

Säkra fria luftvägar, fullgod syresättning och ventilation. Om kort tid förflutit sedan intag kan ventrikeltömning vara indicerad. Användning av aktivt kol rekommenderas också. Det finns ingen känd antidot mot bupropion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid nikotinberoende, ATC-kod: N07B A02.

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.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter oral administrering av 150 mg bupropionhydroklorid depottablett till friska försökspersoner 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 trehydrobupropion 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 trehydrobupropion är jämförbar med C_{max} för bupropion, medan AUC för trehydrobupropion är cirka 5 gånger högre än AUC för bupropion. Maximala plasmakoncentrationer av hydroxibupropion och trehydrobupropion nås efter ungefär 6 timmar efter en engångsdos av bupropion. Plasmanivån av erythrohydrobupropion (en aktiv isomer av trehydrobupropion) är inte mätbar efter en engångsdos av bupropion.

C_{max} för bupropion efter upprepad dosering av bupropion 150 mg 2 gånger dagligen är jämförbar med värden som rapporterats efter en engångsdos. För hydroxibupropion och trehydrobupropion är C_{max} högre (ungefär 4 respektive 7 gånger) vid steady state än efter en engångsdos. Plasmanivån av erythrohydrobupropion 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. Absorptionen av bupropion påverkas inte signifikant vid samtidigt intag av föda.

Distribution

Bupropion distribueras i hög utsträckning med en skenbar distributionsvolym på cirka 2000 l.

Plasmaproteinbindningen för bupropion, hydroxibupropion och trehydrobupropion är måttlig (84%, 77% respektive 42%).

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

Bupropion metaboliseras i hög grad hos människa. Tre farmakologiskt aktiva metaboliter har identifierats i plasma: hydroxibupropion och amino-alkoholisomererna 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 (av vilka några ej är fullständigt identifierade men kan innefatta konjugater) och utsöndras i urinen.

Studier *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 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.) Trehydrobupropions respektive erythrohydrobupropions hämmande potential på cytokrom P450 har inte studerats.

Bupropion och hydroxibupropion är båda relativt svaga hämmare av CYP2D6 med Ki-värden på 21 respektive 13,3 mikrom. (Se 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner.)

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 försökspersoner eller hos patienter som behandlades med rekommenderad dos bupropionhydroklorid i 10 till 45 dagar.

Elimination

Efter oral 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.

Medelvärdet för clearance efter oral administrering av bupropionhydroklorid är ungefär 200 l/timme och medelvärdet för eliminationshalveringstiden är cirka 20 timmar.

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

Speciella patientgrupper:

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för bupropion vid njursjukdom har inte studerats. Eliminationen av bupropions huvudmetaboliter kan påverkas vid nedsatt njurfunktion. (Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått.)

Patienter med 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 försöks-personer. Däremot observerades en större variabilitet mellan enskilda patienter. (Se 4.4 Varningar och försiktighetsmått.) 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 halveringstiden var längre (ungefär 40%). För hydroxibupropion var C_{max} medelvärde lägre (ca 70%), AUC tenderade att vara högre (ca 30%), T_{max} uppträdde senare (ca 20 timmar) och halveringstiderna var längre (ungefär 4 gånger) i jämförelse med hos friska försökspersoner.

För trehydrobupropion och erythrohydrobupropion tenderade C_{\max} att vara lägre (ca 30%), AUC tenderade att vara högre (ca 50%), T_{\max} uppträdde senare (ca 20 timmar) och halveringstiden förlängdes (ungefär 2 gånger) i jämförelse med hos friska försökspersoner (se 4.3 Kontraindikationer).

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 4.4 Varningar och försiktighetsmått.)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurexperimentella studier 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 (polering)

Tryckfärg

Järnoxid, svart (E172)
Hypromellos

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (Polyamid-Alu-PVC / Alu).

Varje kartong innehåller 30, 40, 50, 60 eller 100 tabletter. Varje blisterkarta innehåller 10 tabletter. Alla storlekar är nödvändigtvis ej marknadsförda.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ifylles på lämpligt sätt

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

fylles på lämpligt sätt

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Ifylles på lämpligt sätt

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN