

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bupropion Accord 300 mg säädellysti vapauttava tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg bupropionihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Kermanvalkoisesta vaaleankeltaiseen pyöreä tabletti, jossa on merkintä "GS2" toisella puolella, toinen puoli on paljas. Tabletin halkaisija on noin 9.3 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Bupropion Accord on tarkoitettu vakavan masennustilan hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Bupropion Accord –valmisteesta on saatavilla ainoastaan vahvuus 300 mg. 150 mg:n annokseen käytä jotain muuta vaihtoehtoista valmistetta, joka on saatavilla.

#### **Aikuiset**

Suosittu aloitusannos on 150 mg kerran vuorokaudessa. Optimaalista annosta ei pystytty vahvistamaan kliinisissä lääketutkimuksissa. Jos 150 mg:n annoksella ei todeta paranemista neljän viikon aikana, annos voidaan nostaa 300 mg:ksi kerran vuorokaudessa. Peräkkäisten annosten välillä tulee olla vähintään 24 tuntia.

Bupropionin tehon on havaittu alkavan 14 vuorokauden kuluttua hoidon aloituksesta. Kuten kaikkien masennuslääkkeiden kohdalla, myös Bupropion Accord –valmisteen koko antidepressiivinen teho voi olla havaittavissa vasta useiden viikkojen hoidon jälkeen.

Masennuspotilaita tulee hoitaa riittävän pitkään, vähintään kuusi kuukautta, jotta varmistutaan, että he ovat oireettomia.

Unettomuus on yleinen haittavaikutus ja se on usein ohimenevää. Unettomuutta voidaan vähentää välttämällä lääkkeen ottamista juuri ennen nukkumaanmenoa (huomioiden kuitenkin, että annosten välillä on vähintään 24 tuntia).

#### **Pediatriset potilaat**

Bupropion Accordia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai nuorille, alle 18-vuotiaille (ks. kohta 4.4). Bupropion Accordin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille potilaille ei ole selvitetty.

### **Iäkkäät**

Tehon on osoitettu olevan iäkkäillä sama kuin muilla aikuispotilailla. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäät potilaat noudattivat tavanomaista aikuisten annostusta (ks. "Aikuiset" yllä). Ei voida kuitenkaan sulkea pois sitä mahdollisuutta, että jotkut iäkkäät ovat herkempiä tälle lääkkeelle.

### **Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta**

Bupropion Accordia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Koska farmakokinetiikka potilailla, joilla on lievä - kohtalainen maksan vajaatoiminta, vaihtelee, suositeltu annos näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa.

### **Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta**

Suosittelun annos näille potilaille on 150 mg kerran vuorokaudessa, koska bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit voivat kumuloitua näillä potilailla muita enemmän (ks. kohta 4.4)

### Antotapa

Bupropion Accord -tabletit niellään kokonaisina. Tabletteja ei saa jakaa, murskata tai pureskella, koska tämä voi lisätä haittavaikutusten riskiä, myös kouristusten riskiä.

Bupropion Accord -tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **Hoidon lopettaminen**

Vaikka vieroitusoireita ei havaittu Bupropion Accordilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (mitattuna spontaanisti raportoituina tapahtumina, ei mitta-asteikolla), annoksen lopettamista vähitellen voidaan harkita. Bupropioni on selektiivinen katekoliamiinien neuronaalisen takaisinoton estäjä ja "rebound"-vaikutusten ja vieroitusoireiden mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Bupropion Accordin käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä bupropionille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bupropion Accordin käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka saavat jotain muuta bupropionia sisältävää lääkettä, koska kouristusten esiintyvyys on annosriippuvaista ja yliannostuksen välttämiseksi.

Bupropion Accordin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on tai on joskus ollut sairaus, johon liittyy aivoperäisiä kouristuksia.

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

Bupropion Accordin käyttö on vasta-aiheista 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).

Bupropion Accordin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksakirroosi.

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

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Kouristukset

Suosittelua bupropionitablettiannosta ei saa ylittää, koska bupropioniin liittyy annosriippuvainen kouristusvaara. Bupropionitabletteja koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa, joissa annokset olivat ylimmillään 450 mg/vrk, kouristusten esiintyvyys on noin 0,1 %.

Bupropion Accordin käyttöön liittyvä vaara saada kouristuksia kasvaa, jos potilaalla on altistavia riskitekijöitä, jotka alentavat kouristuskynnystä. Sen vuoksi Bupropion Accordia on annosteltava varoen potilaille, joilla on yksi tai useampia kouristuskynnystä alentavaa tekijää.

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

- sellaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö, joiden tiedetään alentavan kynnyttä saada kouristuksia (esim. antipsykootit, antidepressantit, malarialääkkeet, tramadoli, teofylliini, systeemiset steroidit, kinolonit ja väsyttävät antihistamiinit).
- alkoholin väärinkäyttö (ks. myös kohta 4.3)
- aikaisempi päähän kohdistunut vamma
- diabetes, jonka hoitoon käytetään hypoglykemialääkkeitä tai insuliinia
- piristävien lääkeaineiden tai laihdutuslääkkeiden käyttö

Bupropion Accordin 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

##### ***Itsemurhat/itsemurha-ajatukset tai tilan kliininen huononeminen***

Masennukseen liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsetuhoisuuden ja itsemurhien vaara (itsemurhaan liittyviä tapahtumia). Tämä vaara on olemassa, kunnes tapahtuu merkittävä remissio. Koska paranemista ei ehkä tapahdu muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, potilaita on seurattava tarkoin, kunnes paranemista tapahtuu. Kliininen kokemus osoittaa, että itsemurhan vaara voi lisääntyä paranemisen alkuvaiheissa.

Potilaiden, joilla on ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai potilaiden, joilla on ollut merkittävästi itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista, tiedetään olevan suuremmissa vaarassa saada itsemurha-ajatuksia tai yrittää itsemurhaa. Heitä on sen vuoksi seurattava erityisen huolella hoidon aikana.

Meta-analyysi, jossa analysoitiin aikuisilla psyykkisistä häiriöistä kärsivillä potilailla tehtyjä plasebokontrolloituja kliinisiä tutkimuksia, osoitti, että antidepressiivejä saaneilla alle 25-vuotiailla potilailla oli lisääntynyt itsemurhakäyttäytymisriski verrattuna plaseboa saaneisiin. Lääkehoitoon tulee yhdistää potilaiden tarkka seuranta, erityisesti suuremman itsemurhavaaran potilaiden, varsinkin hoidon alussa ja kun annosta muutetaan. Potilaille (ja potilaista huolehtiville) tulee korostaa, että on tärkeää seurata taudin pahenemista, itsemurhakäyttäytymisen tai –ajatusten ja poikkeavan käyttäytymisen ilmaantumista ja hakea heti lääkärin apua, jos näitä oireita ilmaantuu.

On huomioitava, että jotkut neuropsykiatriset oireet voivat liittyä joko hoidettavan taudin tilaan tai lääkitykseen (ks. alla "Neuropsykiatriset oireet, mukaan lukien mania ja kaksisuuntainen mielialahäiriö" ja kohta 4.8).

Itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä kokevien potilaiden hoidon muutosta ja myös lääkkeen käytön lopettamista, on syytä harkita, varsinkin jos oireet ovat vakavia, alkavat äkillisesti tai eivät kuuluneet potilaan oireisiin, kun hoito aloitettiin.

### ***Neuropsykiatriset oireet, mukaan lukien mania ja kaksisuuntainen mielialahäiriö***

Neuropsykiatrisia oireita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Erityisesti on havaittu psykoottista ja maanista oireilua, enimmäkseen potilailla, joilla tiedetään olleen jokin psykiatrinen sairaus. Lisäksi vakava masennusjakso voi olla ensimmäinen ilmentymä kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä. Yleisesti uskotaan (vaikka tätä ei ole voitu varmistaa kliinisissä tutkimuksissa), että potilaiden, joilla on vaara sairastua kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön, tällaisen vaiheen hoitaminen pelkällä masennuslääkkeellä voi lisätä joutumista sekamuotoiseen/maaniseen tilaan. Olemassa oleva rajallinen tieto bupropionin käytöstä yhdessä mielialaa tasoittavien lääkkeen kanssa potilailla, joilla on ollut kaksisuuntainen mielialahäiriö, viittaa siihen, että vain pieni osa potilaista joutuu maniaan. Ennen masennuslääkityksen aloittamista, potilaiden tila tulee arvioida riittävästi kaksisuuntaisen mielialahäiriön vaaran suhteen. Arviointiin tulee kuulua yksityiskohtainen psykiatrinen historia, myös lähisuvussa ilmenneet itsemurhat, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja masennustapaukset.

Eläinkokeiden tulokset viittaavat väärinkäytön mahdollisuuteen. Väärinkäyttöä ltiutta koskevat tutkimukset ihmisillä ja laaja kliininen kokemus osoittavat kuitenkin, että bupropioniin ei liity suurta väärinkäytön vaaraa.

Kliininen kokemus bupropionin käytöstä potilailla, jotka saavat sähköhoitoa (ECT), on rajallista. On noudatettava varovaisuutta, jos bupropionia annetaan potilaille, jotka saavat samanaikaisesti sähköhoitoa.

### Yliherkkyys

Bupropionin Accordin käyttö tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee yliherkkyysreaktio hoidon aikana. Hoitavien lääkäreiden tulisi tiedostaa, että oireet voivat kehittyä edelleen tai ne voivat ilmaantua uudestaan Bupropion Accord -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 (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla oireet helpottuivat ja menivät ohi vähitellen, kun bupropioni lopetettiin ja aloitettiin antihistamiini- tai kortikosteroidihoito.

### Sydän- ja verisuonisairaudet

Bupropionin käytöstä masennuksen hoitoon potilaille, joilla on jokin sydän- tai verisuonisairaus, on vain vähän kliinistä kokemusta. On syytä noudattaa varovaisuutta, jos sitä annetaan näille potilaille. Tupakoinnin lopettamista koskevissa tutkimuksissa potilaat, joilla oli iskeeminen sydän- tai verisuonisairaus, sietivät bupropionia yleensä hyvin (ks. kohta 5.1).

### ***Verenpaine***

Bupropioni ei aiheuttanut merkitseviä verenpaineen nousuja potilailla, joilla on ensimmäisen asteen hypertensio, mutta jotka eivät ole masentuneita. Kliinisessä käytössä bupropionia saaneilla potilailla on kuitenkin havaittu hypertensiota, joissakin tapauksissa vakavaa ja akuuttia hoitoa vaativaa (ks. kohta 4.8). Tätä on havaittu sekä sellaisilla potilailla, joilla on aikaisemmin ollut hypertensiota, että sellaisilla, joilla sitä ei ole ollut.

Hoidon alussa potilaan verenpaine mitataan viitearvoksi ja varsinkin potilailta, joilla on korkea verenpaine, sitä tulee seurata hoidon aikana. On harkittava Bupropion Accordin käytön lopettamista, jos verenpaineessa havaitaan kliinisesti merkittävä nousu.

Bupropionin ja nikotiinilaastarin samanaikainen käyttö voi johtaa verenpaineen nousuun.

### Erytisryhmät

#### ***Pediatriset potilaat***

Masennuslääkkeiden käyttöön liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaara lapsilla ja nuorilla, joilla on vakava masennus ja muita psykiatrisia häiriöitä.

#### ***Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat***

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 vapaaehtosiin, mutta bupropionin pitoisuudet plasmassa vaihtelivat enemmän potilaasta toiseen. Sen vuoksi Bupropion Accordia on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

#### ***Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat***

Bupropioni erittyy virtsaan pääosin metaboliiteina. Sen vuoksi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta bupropioni ja sen aktiivit metaboliitit voivat kumuloitua tavallista enemmän. Potilaita on seurattava tarkasti sellaisten haittavaikutusten (esim. unettomuus, suun kuivuminen, kouristukset) havaitsemiseksi, jotka saattaisivat viitata korkeisiin lääke- tai metaboliittitasoihin (ks. kohta 4.2).

### ***Iäkkäät***

Tehon on osoitettu olevan iäkkäillä moniselitteinen. Kliinisessä tutkimuksessa iäkkäille potilaille annettiin sama annostus kuin aikuisille (ks. kohdat 4.2 Aikuiset ja 5.2). Joillakin iäkkäillä suurempaa herkkyttä ei voida poissulkea.

### Vaikutus virtsakokeisiin

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

### Virheellinen antotapa

Bupropion Accord -tabletit 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.

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

Koska monoamiinioksidaasi-A:n ja -B:n estäjät voimistavat katekolaminergisiä reittejä, mutta eri mekanismeilla kuin bupropioni, Bupropion Accordin ja monoamiinioksidaasin estäjien (MAOI) yhteiskäyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska yhteisvaikutus lisää haittavaikutusten mahdollisuutta. Irreversiibelien MAO:n inhibiittorien käytön lopettamisen ja Bupropion Accordin käytön aloittamisen välillä on oltava vähintään 14 vrk. Reversiibelien MAO:n inhibiittorien kohdalla 24 tuntia on riittävä väliaika.

##### 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 terapeutinen ikkuna ja jotka ovat pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien metaboloimia, samanaikaisesti Bupropion Accordin kanssa, hoito on aloitettava käyttäen näiden lääkkeiden annossuositusten pienimpiä annoksia. Tällaisia lääkkeitä ovat jotkin antidepressiivit (kuten desipramiini, imipramiini), psykoosiläkkeet (kuten risperidoni, tioridatsiini), betasalpaajat (kuten metoprololi), selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t) ja tyypin 1C rytmihäiriölääkkeet (kuten propafenoni, flekainidi). Jos Bupropion Accord lisätään hoitoon, johon kuuluu jo entuudestaan tällaisia lääkkeitä, on syytä harkita alkuperäisen lääkityksen annosten pienentämistä. Näissä tapauksissa on huolellisesti verrattava Bupropion Accord -hoidon mahdollisia etuja mahdollisiin vaaroihin.

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

Vaikka sitalopraami (SSRI) 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 0-24 h 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, hydroksibupropioniksi pääasiassa sytokromi P450 CYP2B6:n välityksellä (ks. kohta 5.2). Kun bupropionia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaikuttaa bupropionin metaboliaan CYP2B6-isoentsyymien välityksellä (esim. CYP2B6:n substraatit: syklofosfamidi, ifosfamidi ja CYP2B6:n inhibiittorit: orfenadriini, tiklopidiini, klopidooreeli), bupropionin pitoisuudet plasmassa voivat nousta ja aktiivisen metaboliitin hydroksibupropionin pitoisuudet laskea. Toistaiseksi ei tiedetä, mitä kliinisiä seuraamuksia CYP2B6-entsyymivälitteisen 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.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ritonaviiri (100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 600 mg kahdesti vuorokaudessa) tai 100 mg ritonaviiria ja 400 mg lopinaviiria kahdesti vuorokaudessa

pienseni bupropionin ja sen aktiivien metaboliittien pitoisuuksia 20-80 % annosriippuvaisesti (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. Näitä lääkkeitä saavat potilaat voivat tarvita suurempia bupropioniannoksia, mutta suositeltua bupropionin maksimiannosta ei tule ylittää.

#### Muuta tietoa yhteisvaikutuksista:

Bupropion Accordia 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 bupropionihoidon aikana. Alkoholin käyttöä Bupropion Accord -hoidon aikana on minimoitava tai vältettävä.

Bupropionin käyttöä yhdessä bentsodiatsepiinien kanssa ei ole tutkittu farmakokineettisissä tutkimuksissa. *In vitro* metaboliset reitit eivät anna perusteita tällaisille interaktioille. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin bupropionia diatsepaamin kanssa, väsyttävä vaikutus oli vähäisempi kuin silloin, kun diatsepaamia otettiin yksinään.

Bupropionin käyttöä yhdessä masennuslääkkeiden (paitsi desipramiinin ja sitalopraamin kanssa), bentsodiatsepiinien (paitsi diatsepaamin) tai neuroleptien kanssa ei ole arvioitu systemaattisesti. Kliininen kokemus käytöstä mäkikuisman kanssa on myös hyvin vähäistä.

Bupropion Accordin käyttö yhdessä nikotiinilaastarin kanssa voi nostaa verenpainetta.

## **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). Bupropion Accordia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos naisen kliininen tila vaatii bupropionihoidoa ja vaihtoehtoiset hoidot eivät sovi.

### Imetys

Bupropioni ja sen metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Päätös siitä, pidättäytyykö imettämistä vai Bupropion Accord -hoidosta on tehtävä ottaen huomioon rintaruokinnan edut vastasyntyneelle/lapselle ja Bupropion Accord -hoidon 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 koneiden käyttökykyyn**

Kuten muutkin keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet, bupropioni saattaa vaikuttaa potilaan kykyyn suorittaa tehtäviä, jotka vaativat harkintakykyä tai motorisia tai kognitiivisia taitoja. Potilaiden on sen vuoksi oltava varovaisia auton ajossa tai koneiden käytössä ennen kuin he ovat kohtuullisen varmoja siitä, ettei Bupropion Accord vaikuta kielteisesti heidän suorituskykyynsä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Alla luetellaan elinkohtaisesti ja esiintyvyyden mukaan hoitokäytössä esille tulleet haittavaikutukset.

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
	Hyvin 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	Yleinen	Anoreksia
	Melko harvinainen	Painon lasku
	Hyvin harvinainen	Veren sokeriarvojen muutokset
	Tuntematon	Hyponatremia
Psyykkiset haitat	Hyvin yleinen	Unettomuus (ks. kohta 4.2)
	Yleinen	Agitaatio, ahdistuneisuus
	Melko harvinainen	Masennus (ks. kohta 4.4), sekavuus
	Hyvin harvinainen	Aggressio, vihamielisyys, ärtyneisyys, levottomuus, aistiharhat, poikkeavat unet, mukaan lukien painajaiset, depersonalisaatio, harhakuvitelmat, paranoidiset ajatukset
	Tuntematon	Itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen***, psykoosi
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Vapina, huimaus, makuhäiriöt
	Melko harvinainen	Keskittymishäiriöt
	Harvinainen	Kouristukset (ks. alla)**
	Hyvin harvinainen	Dystonia, ataksia, parkinsonismi, koordinaatiohäiriöt, muistihäiriöt, parestesia, pyörtyminen
Silmät	Yleinen	Näköhäiriö
Kuulo- ja tasapainoelin	Yleinen	Tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Takykardia
	Hyvin harvinainen	Sydämentykytys



Verisuonisto	Yleinen	Verenpaineen kohoaminen (joskus vakavaa), punastuminen
	Hyvin harvinainen	Vasodilataatio, asentoon liittyvä verenpaineen lasku
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Suun kuivuminen, maha/suolikanavan häiriöt kuten pahoinvointi ja oksentelu,
	Yleinen	Mahakivut, ummetus
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Kohonneet maksa-arvot, keltaisuus, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus*	Yleinen	Ihottuma, kutina, hikoilu
	Hyvin harvinainen	Erytema multiforme, Stevens Johnsonin syndrooma, psoriaasin paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Nykiminen
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Tihentynyt ja/tai harventunut virtsaamistarve, virtsainkontinenssi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	Kuume, rintakipu, voimattomuus

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

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

\*\*\* Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on raportoitu bupropionihoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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. QTc-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.

#### Hoito:

Sairaalahoittoa suositellaan, mikäli potilas on ottanut yliannoksen. EKG:tä ja vitaalielintoimintoja pitää tarkkailla.

Varmista, että hengitystiet ovat auki ja että hapensaanti ja hengitys on riittävää. Lääkehiiltä 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. Bupropionin antidepressiivisen vaikutuksen mekanisme ei tunneta. Oletetaan kuitenkin, että vaikutus tapahtuu noradrenergisten ja/tai dopaminergisten mekanismien välityksellä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Bupropionin antidepressiivistä vaikutusta tutkittiin kliinisessä ohjelmassa, jossa oli kaikkiaan 1 155 bupropionia (säädellysti vapauttava tabletti) saavaa potilasta ja 1 868 bupropionia (depottabletti) saavaa potilasta, joilla oli vakava masennus. Seitsemässä tutkimuksessa tutkittiin bupropionia säädellysti vapauttavan tabletin tehoa: Näistä kolme tehtiin EU:ssa, annos korkeintaan 300 mg/vrk ja neljä USA:ssa käyttäen joustavaa annostusta, annoksen ollessa enimmillään 450 mg/vrk. Kerran vuorokaudessa annosteltava bupropioni (säädellysti vapauttava tabletti) ja kahdesti vuorokaudessa annosteltava depottabletti ovat bioekvivalentteja, joten yhdeksän depottabletilla tehdyn vakavaa masennusta koskevan tutkimuksen katsotaan myös tukevan bupropionia säädellysti vapauttavia tabletteja.

Bupropioni (säädellysti vapauttava tabletti) oli tilastollisesti parempi kuin plasebo mitattaessa paranemista Montgomery-Åsbergin masennuksen arviointiasteikon (MADRS) kokonaistuloksella toisessa kahdesta samanlaisesta tutkimuksesta, joissa käytettiin annoksia 150-300 mg. Vaste ja remissioon päässeiden määrä olivat myös tilastollisesti parempia bupropionilla verrattuna plaseboon. Kolmannessa tutkimuksessa, joka tehtiin iäkkäillä potilailla, ei saavutettu tilastollista paremmuutta plaseboon verrattuna primaarimuuttujassa (MADRS, LOCF-analyysi), vaikka toissijaisessa analyysissä (havaittujen tapausten OC-analyysi) vaikutukset olivat tilastollisesti merkitseviä.

Ensisijaisessa päätetapahtumassa nähtiin merkitsevä hyöty kahdessa USA:ssa suoritetusta neljästä bupropionitutkimuksesta (annos 300-450 mg). Näistä kahdesta positiivisesta tutkimuksesta yksi oli plasebokontrolloitu tutkimus ja toinen toiseen vaikuttavaan aineeseen vertaileva tutkimus potilailla, joilla oli vakava masennus.

Relapsin estotutkimuksessa potilaat, jotka saivat vasteen kahdeksan viikon avoimesta bupropionidepottabletteja (300 mg/vrk) akuuttihoitosta, satunnaistettiin saamaan joko bupropionidepottabletteja tai plaseboa vielä 44 viikon ajaksi. Bupropionidepottabletit oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin plasebo ( $p < 0,05$ ) päämuuttujassa. Vaikutus säilyi 44 viikon kaksoissokkoutetun seuranta-ajan 64%:lla bupropionidepottablettia saaneista ja 48 %:lla plaseboa saaneista potilaista.

#### 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 lisäanalyysissä 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.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, säädellyn vapautumisen bupropionitableteilla (450 mg/vrk) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta QTcF-intervalliin verrattuna plaseboon 14 päivän vakaaseen tilaan annostelun jälkeen.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Kerran päivässä tapahtuneen 300 mg bupropionihydrokloridin suun kautta annostelun jälkeen terveillä vapaaehtoisilla bupropionin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) 160 ng/ml todettiin noin 5 tunnin kuluttua. Vakaassa tilassa hydroksibupropionin  $C_{max}$  on noin 3 kertaa korkeampi kuin bupropionin ja AUC noin 14 kertaa suurempi. Vakaassa tilassa treohydrobupropionin  $C_{max}$  on sama kuin bupropionin ja AUC on noin viisinkertainen; plasman erytrohydrobupropionipitoisuudet ovat verrattavissa bupropionipitoisuuksiin. Hydroksibupropionin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 7 tunnissa, treohydrobupropionin ja erytrohydrobupropionin 8 tunnissa. 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.

Bupropionin absoluuttista hyötyosuutta ei tunneta; tiedot erittymisestä virtsaan osoittavat kuitenkin, että vähintään 87 % bupropioniannoksesta imeytyy.

Bupropionin imeytyminen säädellysti vapauttavista tableteista ei muutu merkittävästi, jos ne otetaan samanaikaisesti ruuan 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. PET-tutkimukset terveille vapaaehtoisille osoittavat, että bupropioni pääsee keskushermostoon ja sitoutuu striataaliseen dopamiinin takaisinoton kuljettajaproteiiniin (noin 25 %:sesti annoksella 150 mg kahdesti vuorokaudessa)

### Biotransformaatio

Bupropioni metaboloituu ihmisessä lähes kokonaan. Plasmasta on tunnistettu kolme farmakologisesti aktiivista metaboliittia: hydroksibupropioni ja sen aminoalkoholi-isomeerit, treohydrobupropioni ja erytrohydrobupropioni. Näillä voi olla kliinistä merkitystä, koska niiden pitoisuudet plasmassa ovat joko yhtä korkeita tai korkeampia kuin bupropionin. Aktiiviset metaboliitit metaboloituvat edelleen inaktiivisiksi 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, Ki -arvot ovat 21 ja 13,3 µM (Ks. kohta 4.5).

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

#### Eliminaatio

Kun ihmisille annettiin 200 mg <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 erythrohydrobupropionin eliminaation puoliintumisaikat ovat pitempiä (37 t ja 33 t). Niiden vakaan tilan AUC-arvot ovat 8- ja 1,6-kertaisia verrattuna bupropioniin. Bupropionilla ja sen metaboliiteilla saavutetaan vakaa tila 8 vuorokaudessa.

Säädellysti vapauttavan tabletin liukenematon kuori voi kulkeutua muuttumattomana suoliston läpi ja poistua ulosteessa.

#### Erityisryhmät:

##### ***Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta***

Bupropionin ja sen tärkeimpien metaboliittien eliminaatio voi olla hitaampaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Rajallinen tieto potilaista, joilla on loppuvaiheen tai kohtalaisesta vakavaan munuaisten vajaatoiminta, osoittaa, että altistus bupropionille ja/tai sen metaboliiteille oli näillä potilailla suurempaa (ks. kohta 4.4).

##### ***Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta***

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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> oli alempi (noin 70 %), keskimääräinen AUC oli yleensä suurempi (noin 30 %), keskimääräinen T<sub>max</sub> oli myöhempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi (noin 4-kertainen) verrattuna terveisiin vapaaehtoisin. Treohydrobupropionin ja erythrohydrobupropionin kohdalla keskimääräinen C<sub>max</sub> oli yleensä alhaisempi (noin 30 %), keskimääräinen AUC korkeampi (noin 50 %), keskimääräinen T<sub>max</sub> oli myöhäisempi (noin 20 tuntia myöhäisempi) ja keskimääräinen puoliintumisaika oli pitempi (noin 2-kertainen) kuin terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.3.).

#### ***Iäkkäät***

Iäkkäillä 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 kumuloidua vanhemmilla potilailla nuoria enemmän. Kliinisessä käytössä ei ole havaittu vanhojen ja nuorten potilaiden välillä eroa siedettävyydessä, mutta ei voida poissulkea, etteivätkö iäkkäät potilaat voisi olla herkempiä (ks. kohta 4.4.).

### ***Bupropionin liukeneminen alkoholiin in vitro***

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että korkeissa alkoholipitoisuuksissa (enimmillään 40 %), bupropionia vapautuu säädellysti vapauttavasta tablettista nopeammin (enintään 20 % 2 tunnissa) (ks. kohta 4.5).

## **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 lisäkylkiluiden anatomisten muutosten sekä sormi- tai varvasluiden luutumisviivästymien ilmaantuvuuden lisääntyminen) annoksen ollessa enimmillään 7 kertaa ihmiselle suositellun enimmäisannoksen suuruinen perustuen mg/m<sup>2</sup> annostelukäytäntöön (systeemialtistustietoa 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 sellaista entsyymattista 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 nisäkäsoluille, ja sen vuoksi sitä ei pidetä ihmiselle genotoksisena aineena. Hiiri- ja rottakokeet vahvistavat, ettei bupropioni ole karsinogeeninen näille lajeille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Tabletin ydin:**

Povidoni  
Kysteiinihydrokloridimonohydraatti  
Piidioksidi, kolloidinen vedetön  
Glyseryyliidibehenaatti  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### **Tabletin päällyste:**

<b>Sisempi kerros</b>	<b>Päällimmäinen kerros</b>
Etyyliselluloosa 100 mPas	Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri

	(1:1) (sisältää natriumlauryylisulfaattia ja polysorbaatti 80)
Povidoni	Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu
Makrogoli	Makrogoli
	Trietyylisitraatti

**Painoväri:**

Musta painoväri sisältää sellakkaa, mustaa rautaoksidia (E172) ja propyleeniglykolia.

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

**6.3 Kesto aika**

3 vuotta

**6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Läpipainopakkaus: OPA/alumiini/PVC-alumiini –läpipainopakkaus, joka sisältää 7, 30, 60 ja 90 tablettia. Myös saatavilla perforoitu yksittäispakattu OPA/alumiini/PVC-alumiini läpipainopakkaus, joka sisältää 30 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkaus koot ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

35264

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.2018