FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast som ett andrahandsmedel för patienter som på grund av biverkningar inte tolererat och därmed inte nått behandlingsmålet med SSRI eller annat läkemedel mot depression.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Voxra 150 mg tablett med modifierad frisättning.
Voxra 300 mg tablett med modifierad frisättning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller bupropionhydroklorid 150 mg eller 300 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

150 mg tablett:	Gräddvit till blekgul rund tablett märkt ”GS 5FV 150” med svart bläck på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.
300 mg tablett:	Gräddvit till blekgul rund tablett märkt ”GS 5YZ 300” med svart

bläck på ena sidan och utan märkning på den andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Voxra är indicerat för behandling av egentlig depression.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna
Den rekommenderade startdosen är 150 mg en gång per dag. En optimal dos har inte fastställts i kliniska studier. Om ingen förbättring observeras efter 4 veckors behandling med 150 mg kan dosen ökas till 300 mg en gång per dag. Det bör vara ett intervall om minst 24 timmar mellan två på varandra följande doser.

Insättande effekt av bupropion har noterats 14 dagar efter påbörjad behandling. I likhet med andra antidepressiva läkemedel kan full antidepressiv effekt inte påvisas förrän efter flera veckors behandling.

Patienter med depression bör behandlas under en tillräckligt lång period om minst 6 månader för att säkerställa symtomfrihet.

Sömnsvårigheter är en mycket vanlig biverkning som ofta är övergående och kan reduceras genom att undvika tablettintag i samband med sänggående (under förutsättning att intervallet mellan doserna är minst 24 timmar).

Byte från Wellbutrin SR tabletter

Hos patienter som byter till Voxra från bupropion depottabletter som är avsedda för dosering 2 gånger per dygn bör dygnsdosen vara oförändrad.

Pediatrisk population

Voxra är inte indicerat för behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.4). Säkerhet och effekt för Voxra hos patienter under 18 år har inte fastställts.

Äldre

Effekt har inte entydigt visats hos äldre. I en klinisk prövning har äldre patienter följt samma dosregim som för vuxna (se Vuxna). Det kan inte uteslutas att vissa äldre kan vara känsligare.

Nedsatt leverfunktion

Voxra ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). På grund av ökad variabilitet i farmakokinetiken hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen hos dessa patienter 150 mg en gång per dag.

Nedsatt njurfunktion

Den rekommenderade dosen hos dessa patienter är 150 mg en gång per dag eftersom bupropion och dess aktiva metabolit ackumuleras i högre grad hos dessa patienter än normalt (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

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

Voxra tabletter kan intas med eller utan föda.

Utsättning av behandling

Trots att utsättningsreaktioner (mätt som spontant rapporterade händelser snarare än med skattningsskalor) inte har observerats i kliniska prövningar med Voxra kan en nedtrappningsperiod övervägas. Bupropion är en selektiv hämmare av det neuronala återupptaget av katekolaminer och en reboundeffekt eller utsättningsreaktioner kan inte uteslutas.

4.3 Kontraindikationer

Voxra är kontraindicerat

- hos patienter med överkänslighet mot bupropion eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter som använder något annat läkemedel innehållande bupropion eftersom förekomsten av krampanfall är dosberoende och för att undvika överdosering
- hos patienter med epilepsi eller tidigare (även enstaka) krampanfall i anamnesen.
- hos patienter med känd tumör i centrala nervsystemet
- hos patienter där plötsligt avbrytande av pågående läkemedelsbehandling (särskilt bensodiazepiner eller bensodiazepinbesläktade läkemedel) eller av alkoholmissbruk kan tänkas öka risken för krampanfall
- hos patienter med svår levercirrhos

- hos patienter som har eller tidigare har fått diagnosen bulimi eller anorexia nervosa.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Krampanfall

Den rekommenderade dosen av Voxra ska inte överskridas eftersom det finns en dosberoende risk för krampanfall med bupropion. Den totala incidensen av krampanfall med bupropion tabletter med modifierad frisättning var i kliniska prövningar, med doser upp till 450 mg/dygn, ungefär 0,1%.

Det föreligger en ökad risk för krampanfall vid användning av Voxra i närvaro av predisponerande riskfaktorer som sänker kramptröskeln. Voxra bör därför användas med försiktighet hos patienter med en eller flera riskfaktorer som predisponerar för en sänkt kramptröskel.

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

- samtidig användning av läkemedel med kända kramptröskelsänkande egenskaper (t ex antipsykotika, antidepressiva, antimalariamedel, tramadol, teofyllin, systemiska steroider, kinoloner och sederande antihistaminer).

- alkoholmissbruk (se även avsnitt 4.3)
- tidigare skallskada
- diabetes som behandlas med blodsockersänkande läkemedel eller insulin
- användning av centralstimulerande eller aptitnedsättande medel.

Voxra ska utsättas och inte återinsättas hos patienter som får ett krampanfall under behandlingen.

Interaktioner (se avsnitt 4.5)

På grund av farmakokinetiska interaktioner kan plasmanivåer 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 metabolismen av bupropion.

Bupropion hämmar metabolism via cytokrom P450 2D6. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av läkemedel som metaboliseras via detta enzym.

I litteraturen har det visat sig att läkemedel som hämmar CYP2D6 kan leda till minskade koncentrationer av endoxifen som är den aktiva metaboliten av tamoxifen. Därför ska användning av bupropion, som är en hämmare av CYP2D6, om möjligt undvikas under tamoxifenbehandling (se avsnitt 4.5).

Neuropsykiatri

Suicid/suicidtankar eller klinisk försämring

Depression är associerat med en ökad risk för suicidtankar, självskador och suicid. Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att suicidrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga suicidtankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för suicidtankar eller suicidförsök och bör observeras noga under behandlingen.

En meta-analys baserad på placebo-kontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och speciellt sådana som har en hög risk för suicidalt beteende, ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosförändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/suicidtankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppstår.

Man bör vara medveten om att uppkomsten av vissa neuropsykiatriska symtom antingen kan vara relaterad till

underliggande sjukdomstillstånd eller till läkemedelsbehandlingen (se nedan under Neuropsykiatriska symtom inkluderande mani och bipolär sjukdom samt avsnitt 4.8).

Byte av behandlingsregim, inklusive eventuell utsättning av läkemedlet, bör övervägas hos patienter som uppvisar suicidala tankar eller beteende, speciellt om dessa symtom är allvarliga, uppkommer hastigt eller om de inte förekom i patientens symtombild från början.

Neuropsykiatriska symtom inkluderande mani och bipolär sjukdom
Neuropsykiatriska symtom har rapporterats (se avsnitt 4.8). I synnerhet har psykotisk och manisk symtomatologi observerats främst hos patienter med tidigare känd psykiatrisk sjukdom. Dessutom kan en egentlig depressiv episod vara det initiala kännetecknet av bipolär sjukdom. Det är allmänt vedertaget (om än ej bevisat genom kontrollerade studier) att behandling av en sådan depressiv episod med enbart ett antidepressivt läkemedel kan öka risken för att utlösa mani/hypomani hos patienter med riskfaktorer för bipolär sjukdom. Begränsade kliniska data vid användning av bupropion i kombination med stämningsstabiliserande läkemedel hos patienter med anamnes på bipolär sjukdom tyder på en låg förekomst av övergång till mani. Före påbörjad behandling med ett antidepressivt läkemedel bör patienter undersökas i tillräcklig omfattning för att kunna avgöra om de har riskfaktorer för bipolär sjukdom. Sådan undersökning bör innefatta detaljerad psykiatrisk anamnes, inklusive familjeanamnes avseende suicid, bipolär sjukdom och depression.

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

Klinisk erfarenhet av bupropion hos patienter som behandlas med elektrokonvulsiv terapi (ECT) är begränsad. Försiktighet bör iakttas hos patienter som behandlas med ECT under samtidig behandling med bupropion.

Överkänslighet

Behandling med Voxra ska avbrytas omedelbart om patienten får överkänslighetsreaktioner under behandlingen. Behandlande läkare bör vara medvetna om att symtomen kan progrediera eller återkomma efter att behandlingen avslutats och bör se till att symtomatisk behandling ges under tillräckligt lång tid (minst en vecka). Typiska symtom inkluderar hudutslag, klåda, urtikaria eller bröstsmärtor, men mer allvarliga reaktioner inkluderande angioödem, dyspné/bronkospasm, anafylaktisk chock, erythema multiforme eller Stevens-Johnson syndrom kan förekomma. Ledsmärtor, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra symtom tydande på sent insättande överkänslighet (se avsnitt 4.8). Efter utsättande av bupropion och påbörjad behandling med antihistamin eller kortikosteroider förbättrades symtomen hos flertalet patienter och upphörde helt efter en tid.

Kardiovaskulära sjukdomar

Klinisk erfarenhet beträffande användning av bupropion för depressionsbehandling hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar är begränsad. Försiktighet ska iakttas vid användning hos dessa patienter. Bupropion tolererades dock väl i studier av

rökavvänjning hos patienter med ischemisk kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 5.1).

Blodtryck

Inga signifikanta blodtryckshöjningar har påvisats vid behandling med bupropion hos icke-deprimerade patienter med hypertoni i stadium I. I klinisk användning har hypertension, som i vissa fall kan vara allvarlig (se avsnitt 4.8) och kräva akut behandling, dock rapporterats hos patienter som använder bupropion. Detta har observerats hos patienter med eller utan befintlig hypertoni.

Blodtrycket bör 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.

Samtidig behandling av bupropion och nikotinplåster kan resultera i blodtryckshöjningar.

Brugadas syndrom

Bupropion kan manifestera Brugadas syndrom, en sällsynt ärftlig sjukdom i natriumkanalen i hjärtat med karakteristiska EKG -förändringar (ST-segmentförhöjning och T-vågsavvikelser i de högra prekordiala avledningarna), vilket kan leda till hjärtstopp och/eller plötslig död. Försiktighet rekommenderas hos patienter med Brugadas syndrom eller riskfaktorer som historik av hjärtstopp eller plötslig död i familjen.

Speciella patientgrupper

Pediatrisk population - Behandling med antidepressiva läkemedel är associerad med självmordstankar och självmordsbeteende hos

barn och ungdomar med egentlig depression och andra psykiska sjukdomar.

Nedsatt leverfunktion - Bupropion metaboliseras i stor utsträckning via levern till aktiva metaboliter, vilka i sin tur metaboliseras vidare. Inga statistiskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för bupropion har observerats hos patienter med lindrig till måttlig levercirros jämfört med friska försökspersoner, men plasmanivåer av bupropion visade en större variabilitet mellan enskilda patienter. Av denna anledning ska Voxra användas med försiktighet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

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

Nedsatt njurfunktion - Bupropion utsöndras huvudsakligen i urinen som metaboliter. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan därför bupropion och dess aktiva metaboliter ackumuleras i större utsträckning än normalt. Patienten bör övervakas noga avseende eventuella biverkningar (t ex sömnsvårigheter, muntorrhet, krampanfall), som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter (se avsnitt 4.2).

Äldre - Effekt har visats vara tvetydig hos äldre personer. I en klinisk prövning följde äldre personer samma dosregim som för vuxna (se avsnitt 4.2 Vuxna och 5.2). Större känslighet hos vissa äldre individer kan inte uteslutas.

Påverkan på urintester

Eftersom bupropion har en amfetamin-liknande kemisk struktur, kan det störa analysen av ett antal snabbtester av droger i urin, vilket kan resultera i falska positiva värden, särskilt för amfetamin. Ett positivt resultat bör därför vanligtvis bekräftas med en mer specifik metod.

Olämpliga administreringsvägar

Voxra är endast avsett för oral användning. Inhalation av krossade tabletter eller injicering av upplöst bupropion har rapporterats och kan leda till en snabb frisättning, snabbare absorption och en potentiell överdos. Kramper och/eller dödsfall har rapporterats när bupropion har administrerats intra-nasalt eller via parenteral injektion.

Serotonergt syndrom

Efter godkännandet för försäljning har det förekommit rapporter om serotonergt syndrom. Detta är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppkomma när Voxra används samtidig med ett serotonergt preparat som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med andra serotonerga preparat är kliniskt motiverad rekommenderas en noggrann övervakning av patienten, speciellt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Serotonergt syndrom kan omfatta förändringar av mentalt status (t.ex. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (t.ex. takykardi, instabilt blodtryck, hypertermi), neuromuskulära avvikelser (t.ex. hyperreflexi, bristande koordination, stelhet) och/eller gastrointestinala symtom (t.ex. illamående, kräkningar,

diarré). Om serotonergt syndrom misstänks bör en dosreducering eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens allvarlighetsgrad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekten av bupropion på andra läkemedel

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

Samtidig behandling med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som till övervägande del metaboliseras via CYP2D6 ska inledas på den lägsta nivån inom doseringsintervallet för det samtidigt givna läkemedlet. Sådana läkemedel inkluderar vissa antidepressiva (t ex desipramin, imipramin), antipsykotika (t ex risperidon, tioridazin), beta-blockerare (t ex metoprolol), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och typ 1C antiarytmika (t ex

propafenon, flekainid). Om Voxra läggs till en redan pågående behandling med ett sådant läkemedel, bör behovet av dossänkning av det andra läkemedlet övervägas. I dessa fall ska den förväntade nyttan av behandling med Voxra noggrant övervägas i jämförelse med de potentiella riskerna.

Efter godkännandet för försäljning har det förekommit rapporter om serotonergt syndrom. Detta är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan uppkomma när Voxra används samtidig med ett serotonergt preparat som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kräver metabolisk aktivering av CYP2D6 för att vara effektiva (t.ex. tamoxifen), kan få minskad effekt vid samtidig administrering av hämmare av CYP2D6, t.ex. bupropion (se avsnitt 4.4).

Även om citalopram (ett SSRI) primärt inte metaboliseras via CYP2D6, gav bupropion i en studie förhöjning av C_{max} och AUC för citalopram med 30% respektive 40%.

Samadministrering av digoxin med bupropion kan minska digoxin -nivåerna. Digoxin AUC 0-24 h minskade och njurclearance ökade hos friska frivilliga, baserat på en korsvis jämförande studie. Läkare ska vara medvetna om att digoxin-nivåerna kan öka i samband med att behandlingen med bupropion avslutas och patienten därför ska övervakas för eventuell digoxintoxicitet.

Effekten av andra läkemedel på bupropion

Bupropion metaboliseras till sin aktiva huvudmetabolit

hydroxibupropion primärt via cytokrom P450 CYP2B6 (se avsnitt 5.2). Samtidig användning av läkemedel som kan påverka metabolismen av bupropion via isoenzymet CYP2B6 (t ex CYP2B6-substrat: cyklofosfamid, ifosfamid och CYP2B6-hämmare: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) kan resultera i höjda plasmanivåer av bupropion och sänkta nivåer av den aktiva metaboliten hydroxibupropion. De kliniska konsekvenserna av hämningen av metabolismen av bupropion via CYP2B6 och åtföljande förändringar av kvoten mellan bupropion och hydroxybupropion är för närvarande inte kända.

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

I en serie av studier med friska försökspersoner reducerade ritonavir (100 mg två gånger dagligen eller 600 mg två gånger dagligen) eller ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg två gånger dagligen exponeringen för bupropion och dess främsta metaboliter på ett dosberoende sätt med ungefär 20 till 80% (se avsnitt 5.2). På samma sätt minskade efavirenz, 600 mg en gång dagligen i två veckor, exponeringen av bupropion med ungefär 55 % hos friska frivilliga. De kliniska konsekvenserna av den minskade exponeringen är oklara men kan inkludera minskad effekt av behandlingen av egentlig depression. Patienter som får något av dessa läkemedel tillsammans med bupropion kan behöva ökade doser av bupropion men den högsta rekommenderade bupropiondosen ska inte överskridas.

Andra interaktioner

Insättande av Voxra till patienter som använder antingen levodopa eller amantadin samtidigt bör ske med försiktighet. Begränsade kliniska data tyder på en högre incidens av biverkningar, t ex illamående, kräkningar och neuropsykiatriska händelser (se avsnitt 4.8) hos patienter som använder bupropion samtidigt med antingen levodopa eller amantadin.

Trots att kliniska data inte har påvisat någon farmakokinetisk interaktion mellan bupropion och alkohol har sällsynta rapporter av neuropsykiatriska biverkningar eller minskad tolerans för alkohol rapporterats under behandling med bupropion. Alkoholintaget bör därför minimeras eller undvikas under behandlingen med Voxra.

Farmakokinetiska studier vid samtidig användning av bupropion och bensodiazepiner saknas. Baserat på metabolism *in vitro* saknas grunder för sådan interaktion. Efter samtidig tillförsel av bupropion och diazepam hos friska frivilliga sågs mindre sedering än efter tillförsel av enbart diazepam.

Det finns ingen systematisk utvärdering av bupropion i kombination med antidepressiva läkemedel (utöver desipramin och citalopram), bensodiazepiner (utöver diazepam) eller neuroleptika. Klinisk erfarenhet med johannesört är också begränsad.

Samtidig användning av Voxra och nikotinplåster kan resultera i blodtrycksförhöjning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Några epidemiologiska studier på graviditeter efter moderns exponering för bupropion under den första trimestern, har rapporterat ett samband med ökad risk för vissa medfödda kardiovaskulära missbildningar speciellt ventrikelseptumdefekter och defekt i hjärtats vänstra utflöde.
Dessa resultat är inte konsekventa mellan studierna. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Voxra ska inte användas under graviditet såvida inte det kliniska tillståndet för kvinnan kräver behandling med bupropion och alternativa behandlingar inte är möjliga.

Amning

Bupropion och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa. Ett beslut om huruvida modern bör avstå från att amma eller avstå från behandling med Voxra bör tas med hänsyn till fördelarna med amning för den nyfödde/barnet och fördelarna med Voxra-behandling för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av bupropion på mänsklig fertilitet. En reproduktiv studie på råtta visade inga tecken på nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I likhet med andra läkemedel som påverkar CNS, kan bupropion påverka förmågan att utföra uppgifter som kräver omdöme eller

motoriska och kognitiva färdigheter. Patienter bör vara försiktiga med att framföra fordon eller använda maskiner innan de försäkrat sig om att Voxra 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.

Biverkningarna redovisas under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning; mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blod och lymfsystemet	*Ingen känd frekvens*	Anemi, leukopeni och trombocytopeni
*Immunsystemet**	*Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner såsom urticaria
	Mycket sällsynta	Svårare överkänslighetsreaktioner som angioödem, dyspné/bronkospasm och anafylaktisk chock. Artralgi, myalgi och feber har också rapporterats tillsammans med hudutslag och andra

		symtom som tyder på en fördröjd överkänslighetsreaktion. Denna symtombild kan likna serumsjuka.
Metabolism och nutrition	*Vanliga*	Anorexi.
	Mindre vanliga	Viktförlust.
	Mycket sällsynta	Blodsockerrubbningar.
	Ingen känd frekvens	Hyponatremi.
Psykiska störningar	*Mycket vanliga*	Sömnsvårigheter (se avsnitt 4.2).
	Vanliga	Agitation, ångest.
	Mindre vanliga	Depression (se avsnitt 4.4), konfusion.
	Mycket sällsynta	Aggression, fientlighet, irritabilitet, rastlöshet, hallucinationer, onormala drömmar inklusive mardrömmar, depersonalisation, vanföreställningar, paranoida tankar.

	Ingen känd frekvens	Suicidtankar och suicidalt beteende***, psykos, dysfemi, panikattack.
Centrala och perifera nervsystemet	*Mycket vanliga*	Huvudvärk.
	Vanliga	Tremor, yrsel, smakförändringar.
	Mindre vanliga	Koncentrationssvårig heter.
	Sällsynta	Krampanfall (se nedan)**
	Mycket sällsynta	Dystoni, ataxi, Parkin sonism, koordinationssvårighe ter, minnesstörningar, parestesier, synkope.
	Ingen känd frekvens	Serotonergt syndrom****
Ögon	*Vanliga*	Synstörningar.
Öron och balansorgan	*Vanliga*	Tinnitus.
Hjärtat	*Mindre vanliga*	Takykardi.
	Mycket sällsynta	Palpitationer.
Blodkärl	*Vanliga*	Förhöjt blodtryck (ibla nd allvarligt), rodnad.

	Mycket sällsynta	Vasodilatation, postural hypotension.
Mag-tarmkanalen	*Mycket vanliga*	Muntorrhet, gastrointestinala störningar inkluderande illamående och kräkning.
	Vanliga	Buksmärta, förstoppning.
Lever och gallvägar	*Mycket sällsynta*	Förhöjda leverenzymvärden, ikterus, hepatit.
*Hud och subkutan vävnad**	*Vanliga*	Utslag, klåda, svettningar.
	Mycket sällsynta	Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom, försämring av psoriasis
	Ingen känd frekvens	Förvärrat systemiskt lupus erythematosus-syndrom Kutan lupus erythematosus, akut generaliserad exantematös pustulos

Muskuloskeletala systemet och bindväv	*Mycket sällsynta*	Muskelryckningar.
Njurar och urinvägar	*Mycket sällsynta*	Täta urinträngningar och/eller urinretention, urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	*Vanliga*	Feber, bröstsmärta, kraftlöshet.

* Överkänslighet kan yttra sig som hudreaktioner. Se ”Immunsystemet” och ”Hud och subkutan vävnad”.

** 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 postiktal förvirring eller minnesstörning (se avsnitt 4.4).

***Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med bupropion eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

**** Serotonergt syndrom kan förekomma som en konsekvens av en interaktion mellan bupropion och ett serotonergt läkemedel som t.ex. en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller en selektiv serotonin noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Akut intag av doser överstigande 10 gånger den maximala terapeutiska dosen har rapporterats. Utöver de symtom som finns angivna under avsnittet Biverkningar har överdosering resulterat i symtom som dåsighet, medvetslöshet och/eller EKG-förändringar såsom retledningsstörningar (innefattande förlängning av QRS-komplex), arytmier och takykardi. QTc-förlängning har också rapporterats men sågs i allmänhet i anslutning till förlängda QRS-komplex och ökad hjärtfrekvens. Även om patienterna i de allra flesta fall har tillfrisknat utan kvarstående symtom finns rapporter om sällsynta dödsfall efter intag av stora överdoser av läkemedlet. Även serotonergt syndrom har rapporterats.

Behandling: Vid överdosering rekommenderas inläggning på sjukhus. EKG och vitala funktioner bör övervakas.

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antidepressiva medel, ATC-kod: N06AX12

Verkningsmekanism

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

Verkningsmekanismen för bupropion som ett antidepressivt läkemedel är inte känd, men det förmodas att verkan sker genom noradrenerga och/eller dopaminerga mekanismer.

Klinisk effekt

Den antidepressiva aktiviteten av bupropion studerades i ett kliniskt prövningsprogram på totalt 1155 Voxra patienter och 1868 Wellbutrin SR patienter med egentlig depression. Sju av studierna undersökte effekten av Voxra, tre utfördes i EU med doser upp till 300 mg/dag och fyra utfördes i USA med ett flexibelt dosspann upp till 450 mg/dag. Dessutom anses nio studier på egentlig depression med Wellbutrin SR vara stödjande baserat på bioekvivalensen av Voxra (en gång dagligen) med Wellbutrin SR tabletten (två gånger dagligen).

Voxra var statistiskt säkerställt bättre jämfört med placebo mätt som förbättring av totalpoängen i Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) i 1 av 2 identiska studier med dosintervall 150 mg-300 mg. Graden av svar och remission var också statistiskt

signifikant högre för Voxra jämfört med placebo. I en tredje studie på äldre patienter uppnåddes ej statistiskt säkerställd skillnad jämfört med placebo för den primära parametern medelförändring från baseline i MADRS (endpoint: Last Observation Carried Forward), dock sågs statistiskt signifikanta effekter i en sekundär endpoint (Observer Case).

Signifikant fördel visades för den primära endpointen i 2 av 4 amerikanska studier med Voxra (300-450 mg). Av de 2 positiva studierna var den ena placebokontrollerad hos patienter med egentlig depression och den andra inkluderade en aktiv kontroll hos patienter med egentlig depression.

I en studie på återfallsprevention randomiserades patienter som svarat på 8 veckors öppen akutbehandling med Wellbutrin SR (300 mg/dag) till antingen Wellbutrin SR eller placebo i ytterligare 44 veckor. Wellbutrin SR var statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo ($P < 0,05$) för den primära effektvariabeln. Bibehållen effekt under den dubbelblinda uppföljningsperioden på 44 veckor var 64% för Wellbutrin SR respektive 48% för placebo.

Klinisk säkerhet

Den prospektivt observerade andelen hjärtmissbildningar i graviditeter med prenatal exponering för bupropion under den första trimestern i det internationella graviditetsregistret var 9/675 (1,3%).

I en retrospektiv studie var det ingen ökad andel medfödda missbildningar eller hjärtkärlmissbildningar bland över tusen

graviditeter som exponerats för bupropion under den första trimestern jämfört med användningen av andra antidepressiva läkemedel.

I en retrospektiv analys av data från National Birth Defects Prevention Study, observerades ett statistiskt signifikant samband mellan förekomsten av en defekt i hjärtats vänstra utflöde hos barnet och självrapporterat bruk av bupropion hos modern i början av graviditeten. Inget samband sågs mellan moderns användning av bupropion och någon annan typ av hjärtfel eller med en kombination av alla kategorier av defekter på hjärtat.

En ytterligare analys av data från Slone Epidemiology Center Birth Defects Study visade ingen statistiskt signifikant ökning av defekt i hjärtats vänstra utflöde med moderns bupropion användning. Dock observerades ett statistiskt signifikant samband för ventrikelseptumdefekt efter användning av enbart bupropion under den första trimestern.

I en studie på friska frivilliga observerades inte någon kliniskt signifikant effekt av bupropion tabletter med modifierad frisättning (450 mg/dag) jämfört med placebo på QTcF-intervallet efter 14 dagars dosering till steady state.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av 300 mg bupropionhydroklorid en gång per dag, i form av tablett med modifierad frisättning, till friska försökspersoner har maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) på omkring 160 ng/ml observerats efter ungefär 5 timmar. Vid steady

state är C_{max} och AUC för hydroxibupropion cirka 3 respektive 14 gånger högre än C_{max} och AUC för bupropion. C_{max} för treohydrobupropion är vid steady state jämförbar med C_{max} för bupropion och AUC för treohydrobupropion är cirka 5 gånger högre, medan plasmakoncentrationer av erytrohydrobupropion är jämförbara med de för bupropion. Maximala plasmakoncentrationer av hydroxibupropion uppnås efter 7 timmar och treohydrobupropion samt erytrohydrobupropion uppnås efter 8 timmar. C_{max} och AUC av bupropion och dess aktiva metaboliter hydroxibupropion och treohydrobupropion ökar proportionellt med dos inom dosintervallet 50-200 mg vid engångsdoser och inom dosintervallet 300-450 mg/dygn vid långvarig dosering.

Den absoluta biotillgängligheten av bupropion är inte känd. Urinutsöndringsdata visar dock att minst 87% av bupropiondosen absorberas.

Absorptionen av bupropion tabletter med modifierad frisättning påverkas inte signifikant vid samtidigt intag av föda.

Distribution

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

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

Bupropion och dess aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa. Djurstudier visar att bupropion och dess aktiva metabolit er passerar blod-hjärnbarriären och till placenta. Studier med

positronemissionstomografi (PET) hos friska försökspersoner visar att bupropion penetrerar CNS och binds till striatala dopaminåterupptagstransportörer (cirka 25% vid dosering 150 mg 2 gånger dagligen).

Metabolism

Bupropion metaboliseras i hög grad hos människa. Tre farmakologiskt aktiva metaboliter har identifierats i plasma: hydroxibupropion och amino-alkoholisomererna treohydrobupropion och erytrohydrobupropion. Dessa kan vara av klinisk betydelse eftersom deras koncentrationer 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) som 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. Bildningen av treohydrobupropion sker däremot via karbonylreduktion, men involverar inte cytokrom P450 isoenzymer (se avsnitt 4.5).

Treohydrobupropions respektive erytrohydrobupropions hämmande potential på cytokrom P450 har inte studerats.

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

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 under 10 till 45 dagar.

Eliminering

Efter oral administrering av 200 mg ^{14}C-bupropion till människa påvisades 87% och 10% av tillförd radioaktiv dos i urin respektive faeces. Fraktionen av bupropion som utsöndrades i oförändrad form var endast 0,5%, i överensstämmelse med den omfattande metaboliseringen av bupropion. 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 av elimineringshalveringstiden för bupropion är cirka 20 timmar.

Elimineringshalveringstiden för hydroxibupropion är cirka 20 timmar. Halveringstiden för treohydrobupropion och erytrohydrobupropion är längre (37 respektive 33 timmar) och vid steady state är AUC 8 respektive 1,6 gånger högre än de för bupropion. För bupropion och dess metaboliter uppnås steady state inom 8 dagar.

Det olösliga skalet från tabletten med modifierad frisättning kan förbli intakt under passagen genom mag-tarmkanalen och elimineras i avföringen.

Speciella patientpopulationer:

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Det var inte någon statistiskt signifikant skillnad i farmakokinetiken för bupropion och dess aktiva metaboliter hos patienter med lindrig till måttlig cirros jämfört med hos friska försökspersoner. Däremot observerades en större variabilitet mellan enskilda patienter (se avsnitt 4.4). Hos patienter med svår levercirros var C_{max} och AUC påtagligt ökade (genomsnittlig skillnad ca 70% respektive 3-faldig) och mer varierande jämfört med hos friska försökspersoner. Även halveringstiden var längre (ca 40%). För hydroxibupropion var medelvärdet för C_{max} lägre (ca 70%), medelvärdet för AUC tenderade att vara högre (ca 30%), medianvärdet för T_{max} uppträdde senare (med ungefär 20 timmar) och halveringstiderna i genomsnitt längre (ungefär 4 gånger) i jämförelse med hos friska försökspersoner. För treohydrobupropion och erytrohydrobupropion tenderade C_{max} att vara lägre (ca 30%), AUC högre (ca 50%), T_{max} uppträdde senare (ca 20 timmar) och halveringstiden förlängdes (ungefär 2 gånger) i jämförelse med hos friska försökspersoner (se avsnitt 4.3).

Äldre

Farmakokinetiska studier på äldre har visat varierande resultat. En singeldosstudie visade att farmakokinetiken för bupropion och dess metaboliter inte skiljer sig mellan äldre och yngre vuxna. En annan farmakokinetikstudie, med singeldos respektive multipla doser,

tyder på att bupropion och dess metaboliter kan ackumuleras i större omfattning hos äldre. Klinisk erfarenhet har inte identifierat några skillnader i tolerabilitet mellan äldre och yngre patienter, men det kan inte uteslutas att äldre patienter kan vara känsligare (se avsnitt 4.4).

Frisättning av bupropion med alkohol in-vitro

In-vitro försök visade att vid höga alkoholkoncentrationer (upp till 40%) frisätts bupropion snabbare från formuleringen modifierad frisättning (upp till 20% upplöst vid 2 timmar) (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologiska studier utförda på råtta vid exponeringar liknande dem som uppnås vid den högsta rekommenderade dosen till människa (baserat på systemiska data gällande exponering) visade inga negativa effekter på fertilitet, graviditet och fosterutveckling. Reproduktionstoxikologiska studier på kanin med doser upp till 7 gånger den högsta rekommenderade dosen till människa baserat på mg/m^2 (inga systemiska uppgifter gällande exponering är tillgängliga) visade endast en liten ökning av antalet skelettförändringar (ökad förekomst av generell anatomisk variation av övertaligt revben i bröstkorgen och försenad förbening av falanger). Dessutom rapporterades en minskning av fostervikten hos kanin, vid toxiska doser till modern.

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 råtta, generell svaghet, skakningar och kräkningar hos hund samt ökad dödlighet hos båda djurarterna.
Eftersom det förekommer enzyminduktion hos djur, till skillnad mot

hos människa, var den systemiska exponeringen hos djur 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 råtta bekräftar frånvaron av karcinogenicitet i dessa djurslag.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Polyvinylalkohol
Glyceryldibehenat

Dragering:

Första lagret:
Etylcellulosa
Povidon K-90
Makrogol 1450

Andra lagret:
Makrogol 1450
Metakrylsyra etylakrylatsampolymer dispersion (Eudragit L30 D-55)

Silikondioxid
Trietylcitrat

Tryckfärg

Svart tryckbläck (Opacode S-1-17823).
Opacode S-1-17823 består av ca 45% Shellackglasyr (20% som estrar), svart järnoxid (E172) och ammoniumhydroxid 28%.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig HDPE-burk som tillsluts med barnskyddat lock och induktionsvärmebehandlat förseglingsmembran. Burken innehåller en dosa med torkmedel bestående av en kombination av kol och silikagel.

150 mg: 7, 30, 90 och 90 (3 x 30) tabletter.
300 mg: 7, 30, 90 och 90 (3 x 30) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg: 23491
300 mg: 23492

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2007-03-02/2011-12-22

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-16