

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zyban 150 mg depottabletter.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 150 mg bupropionhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 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

Dosering

Vuxna

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

Pediatrik population

Behandling av barn och ungdomar under 18 år rekommenderas ej, då säkerhet och effekt med Zyban 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 Zyban. Den rekommenderade doseringen hos äldre är 150 mg 1 gång dagligen (se avsnitt 4.4).

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 (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Zyban 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.

Patienter bör behandlas i 7-9 veckor. Om ingen effekt kan ses vid 7 veckor bör behandlingen avbrytas.

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

Zyban kan tas med eller utan föda (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Avbrytande av behandling

Även om utsättningsssymtom inte är att förvänta med Zyban kan en gradvis nedtrappning ändå övervägas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot bupropion eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Epilepsi eller tidigare (även enstaka) krampanfall i anamnesen.

Känd tumör i centrala nervsystemet (CNS).

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

Bulimi eller anorexia nervosa, även tidigare i anamnesen.

Svår levercirros.

Samtidig användning av Zyban 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 Zyban. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

Anamnes på bipolär sjukdom eftersom Zyban kan utlösa maniska episoder under den depressiva fasen av sjukdomen.

Zyban ska inte ges till patienter som behandlas med något annat läkemedel som innehåller bupropion eftersom förekomsten av krampanfall är beroende av dos samt för att undvika överdosering.

4.4 Varningar och försiktighet

Krampanfall

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

Det föreligger en ökad risk för krampanfall vid användning av Zyban i närvaro av predisponerande riskfaktorer som sänker kramptröskeln. Zyban 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 Zyban ska en maximal dygnsdos på 150 mg övervägas för återstoden av deras behandling.

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

Zyban bör utsättas och inte återinsättas hos patienter som får krampanfall under behandlingen.

Interaktioner (se avsnitt 4.5)

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 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

Zyban är en centralt verkande återupptagshämmare av noradrenalin/dopamin. Neuropsykiatriska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 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 och suicidalt beteende (inklusive självmordsförsök), har rapporterats hos patienter som försöker sluta röka. Dessa symtom har också rapporterats under behandling med Zyban och har generellt inträffat tidigt under behandlingen.

Bupropion är indicerat för behandling av depression i vissa länder. En metaanalys baserad på placebokontrollerade kliniska studier av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med egentlig depression och andra psykiatriska sjukdomar påvisade en ökad risk för suicidtankar och suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

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 Zyban 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 symptomatisk 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-Johnsons 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 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.

Hypertoni

Hypertoni, som i vissa fall kan vara allvarlig och kräva akutbehandling (se avsnitt 4.8), 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 Zyban och nikotinplåster. Emellertid observerades en större andel av behandlingsrelaterad blodtrycksförhöjning i gruppen som fick kombinationsbehandling. Försiktighet ska iakttas 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. Därför är den rekommenderade doseringen 150 mg 1 gång dagligen hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med 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 Zyban 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, krampanfall), som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter.

Patienter med nedsatt njurfunktion - 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 aktiva metaboliter kan ackumuleras i större utsträckning än normalt (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienten bör övervakas noga avseende eventuella biverkningar, som kan tyda på höga nivåer av läkemedlet eller dess metaboliter.

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.

Olämplig administreringsväg

Zyban 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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Patienter som behandlas med läkemedel som sänker kramptröskeln ska bara använda Zyban om det finns en övertygande klinisk motivering där den potentiella medicinska fördelen med rökavvänjning överstiger den ökade risken för krampanfall (se avsnitt 4.4).

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 metaboliserare av CYP2D6 isoenzymet, 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 bupropionhydroklorid.

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, paroxetin), antipsykotika (t ex risperidon, tioridazin), beta-blockerare (t ex metoprolol) och typ 1C antiarytmika (t ex propafenon, flekainid). Om Zyban adderas till en redan pågående behandling med ett sådant läkemedel, bör behovet av dossänkning av ifrågavarande läkemedel övervägas. I dessa fall ska den förväntade nyttan av behandling med Zyban noggrant övervägas i jämförelse med de potentiella riskerna.

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 primärt inte metaboliseras via CYP2D6, höjde bupropion i en studie 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.

Effekter 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 för att inducera metabolism (t ex karbamazepin, fenytoin, efavirenz) eller hämma metabolism (t ex valproat), 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. Patienter som får något av dessa läkemedel tillsammans med bupropion kan behöva ökade doser av bupropion men den högsta rekommenderade bupropiondosen ska inte överskridas.

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.

Behandling med Zyban 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 avsnitt 4.8) 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 Zyban. 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 Zyban och MAO-hämmare kontraindicerad (se avsnitt 4.3), 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 Zyban. För reversibla MAO-hämmare är en period på 24 timmar tillräcklig.

Studier visar att exponeringen av bupropion kan ökas när bupropion depottabletter tas tillsammans med en fettrik måltid (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Några epidemiologiska studier på graviteter 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). Zyban ska inte användas under graviditet. Gravida kvinnor bör uppmanas att sluta röka utan läkemedelsbehandling.

Amning

Bupropion och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Beslut om att avstå från amning eller att avstå från behandling med Zyban bör göras med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandling med Zyban för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av bupropion på mänsklig fertilitet. En reproduktiv studie på råttor 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. Det finns även rapporter om yrsel eller yrselliknande effekter vid användning av Zyban. Därför bör patienter vara försiktiga med att framföra fordon eller använda maskiner innan de försäkrat sig om att Zyban 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 Zyban.

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

| | | |
|------------------------------|----------------------------|--|
| <i>Blod och lymfsystemet</i> | <i>Ingen känd frekvens</i> | Anemi, leukopeni och trombocytopeni |
| <i>Immunsystemet*</i> | <i>Vanliga</i> | Överkänslighetsreaktioner såsom urticaria |
| | <i>Sällsynta</i> | 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. |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | | |
| | <i>Mindre vanliga</i> | Anorexi. |
| | <i>Sällsynta</i> | Blodsockerrubbningar. |
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Hyponatremi. |
| <i>Psykiska störningar</i> | | |
| | <i>Mycket vanliga</i> | Sömnsvårigheter (se avsnitt 4.2). |
| | <i>Vanliga</i> | Depression (se avsnitt 4.4), oro, ångest. |
| | <i>Mindre vanliga</i> | Konfusion. |
| | <i>Sällsynta</i> | Irritabilitet, fientlighet, hallucinationer, depersonalisation, onormala drömmar inklusive mardrömmar. |
| | <i>Mycket sällsynta</i> | Vanföreställningar, paranoidea tankar, rastlöshet, aggression. |

| | | |
|---|----------------------------|---|
| | <i>Ingen känd frekvens</i> | Suicidtankar och suicidalt beteende***, psykos |
| | | |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | <i>Vanliga</i> | Tremor, koncentrationssvårigheter, huvudvärk, yrsel, smakförändringar. |
| | <i>Sällsynta</i> | Krampanfall (se nedan)**, dystoni, ataxi, Parkinsonism, koordinationsproblem, minnesstörningar, parestesier, synkope. |
| | | |
| <i>Ögon</i> | <i>Mindre vanliga</i> | Synstörningar. |
| | | |
| <i>Öron och balansorgan</i> | <i>Mindre vanliga</i> | Tinnitus. |
| | | |
| <i>Hjärtat</i> | <i>Mindre vanliga</i> | Takykardi. |
| | <i>Sällsynta</i> | Palpitationer. |
| | | |
| <i>Blodkärl</i> | <i>Mindre vanliga</i> | Förhöjt blodtryck (ibland kraftigt), rodnad. |
| | <i>Sällsynta</i> | Vasodilatation, postural hypotension. |
| | | |
| | <i>Vanliga</i> | |

| | | |
|--|-------------------------|---|
| <i>Mag-tarmkanalen</i> | | Muntorrhet, gastrointestinala störningar som illamående och kräkning, buksmärta, förstoppning. |
| <i>Lever och gallvägar</i> | <i>Sällsynta</i> | Förhöjda leverenzymvärden, ikterus, hepatit. |
| <i>Hud och subkutan vävnad*</i> | <i>Vanliga</i> | Utslag, klåda, svettningar. |
| | <i>Sällsynta</i> | Erythema multiforme och Stevens-Johnsons syndrom. Försämring av psoriasis. |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | <i>Sällsynta</i> | Muskelryckningar. |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | <i>Sällsynta</i> | Täta urinträngningar och/eller urinretention. |
| | <i>Mycket sällsynta</i> | Urininkontinens |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | <i>Vanliga</i> | Feber. |

| | | |
|--|-----------------------|------------------------------|
| | <i>Mindre vanliga</i> | Bröstsmärta, kraftlöshet. |
|--|-----------------------|------------------------------|

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

** Incidensen av krampanfall är ca 0,1% (1/1 000). 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 avsnitt 4.4.)

***Fall av suicidtankar och suicidalt beteende har rapporterats under behandling med bupropion (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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Akut intag av doser överstigande 10 gånger den maximala terapeutiska dosen har rapporterats. Utöver de symtom som finns angivna under Biverkningar har överdosering resulterat i symtom som dåsighet, medvetlöshet 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.

Behandling: Vid överdosering rekommenderas inläggning på sjukhus. EKG och vitala tecken 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: N06 AX12.

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 vid rökavvänjning är okänd. Troligtvis medieras denna effekt via noradrenerga och/eller dopaminerga mekanismer.

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 användning av bupropion. Dock observerades ett statistiskt signifikant samband för ventrikelseptumdefekt efter användning av enbart bupropion under den första trimestern.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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.

Två studier med bupropion SR 150 mg tabletter (depottabletter) till friska frivilliga visar att exponeringen av bupropion kan ökas när Zyban tas tillsammans med föda. Vid intag efter en fettrik frukost

ökades den maximala plasmakoncentrationen (C_{\max}) av bupropion med 11% och 35% i de två studierna, medan den totala exponeringen (AUC) av bupropion ökades med 16% respektive 19%.

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.

Metabolism

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 avsnitt 4.5.)

Trehydrobupropions respektive erythrohydrobupropions hämmande potential på cytokrom P450 har inte studerats.

Bupropion och hydroxibupropion är båda relativt svaga hämmare av CYP2D6 med K_i -värden på 21 respektive 13,3 mikroM. (Se avsnitt 4.5.)

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.

Eliminering

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.

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

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

Speciella patientgrupper:

Patienter med 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.).

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 försökspersoner. Däremot observerades en större variabilitet mellan enskilda patienter. (Se avsnitt 4.4.) 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 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 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 avsnitt 4.4.)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologiska studier utförda på råttor 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/m² (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 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

Tryckfärg

Järnoxid, svart (E172)

Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Barnskyddad blisterförpackning (Polyamid-Alu-PVC / Papper-Alu).

Varje kartong innehåller 30*, 40*, 50*, 60* eller 100 tabletter. Varje blisterkarta innehåller 10 tabletter.

*tillhandahålls ej i Sverige

6.6 Anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar för destruktions.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16117

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2000-05-19

Förnyat godkännande: 2009-12-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-10-11