

 3. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bupropion hydrochloride "Zentiva", tabletter med modificeret udløsning**

**0. D.SP.NR.**

32697

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bupropion hydrochloride "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 150 mg bupropionhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter med modificeret udløsning

Cremehvid til lysegul, rund tablet, der på den ene side er mærket med sort ”GS3” og på den anden side er blank, med en diameter på ca. 7 mm og en tykkelse på ca. 5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bupropion hydrochloride "Zentiva" er indiceret til behandling af svær depression.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

Den anbefalede startdosis er 150 mg bupropion hydrochlorid, en gang daglig.

En optimal dosis blev ikke fastslået i kliniske studier. Ses der ingen forbedring efter 4 ugers behandling ved 150 mg, kan dosis øges til 300 mg, en gang daglig. Der bør være et interval på mindst 24 timer mellem to successive doser.

Virkningen af bupropion er blevet observeret 14 dage efter påbegyndt behandling. Som med alle antidepressiva er den fulde antidepressive virkning muligvis ikke tydelig før efter flere ugers behandling.

Patienter med depression bør behandles i en tilstrækkelig periode på mindst 6 måneder for at sikre, at de er symptomfrie.

Søvnløshed er en meget almindelig bivirkning, som ofte er forbigående, og som kan mindskes ved, at undgå dosering ved sengetid (forudsat at der er mindst 24 timer mellem doserne).

*Skift af patienter fra bupropion tabletter*

Når patienter skiftes fra én bupropion depottablet to gange daglig til Bupropion hydrochloride "Zentiva", modificeret udløsning, skal den samme totale daglige dosis gives, når det er muligt.

Særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Bupropion hydrochloride "Zentiva" bør ikke anvendes til børn eller unge under 18 år (se pkt. 4.4). Sikkerhed og virkning af Bupropion hydrochloride "Zentiva" hos patienter under 18 år er endnu ikke klarlagt.

*Ældre*

Effekten af Bupropion hydrochloride "Zentiva" har vist et varierende resultat hos ældre. Et klinisk forsøg viste at dosisregimet for ældre patienter er det samme som hos yngre voksne (se afsnittet ”Brug hos voksne”), men øget følsomhed hos nogle ældre kan ikke udelukkes (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Bupropion hydrochloride "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). På grund af øget farmakokinetik i patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion er den anbefalede dosis hos disse patienter 150 mg bupropionhydrochlorid en gang daglig.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Den anbefalede dosis til patienter med nedsat nyrefunktion er 150 mg bupropionhydrochlorid en gang daglig, da bupropion og dets aktive metabolitter kan ophobes hos sådanne patienter i større grad end normalt (se pkt. 4.4).

**Administration**

Bupropion hydrochloride "Zentiva" er til oral anvendelse.

Tabletten skal sluges hel. Tabletten må ikke deles, knuses eller tygges da dette kan resultere i øget risiko for uønskede bivirkninger, inklusive krampeanfald.

Bupropion hydrochloride "Zentiva" kan tages med og uden mad.

*Seponering af behandling*

Selvom reaktioner på seponering (målt som spontant rapporterede hændelser snarere end på ratingskalaer) ikke blev observeret i kliniske studier med Bupropion hydrochloride "Zentiva", kan en aftrapningsperiode overvejes. Bupropion er en selektiv hæmmer af neuronal genoptagelse af katekolaminer, og en reboundeffekt eller seponeringsreaktioner kan ikke udelukkes.

**4.3 Kontraindikationer**

Bupropion hydrochloride "Zentiva" er kontraindiceret ved følgende tilstande:

* Overfølsomhed over for bupropion eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hos patienter, der anvender et andet lægemiddel indeholdende bupropion, da forekomsten af krampeanfald er dosisafhængig og for at undgå overdosering.
* Nuværende eller tidligere sygdomme med krampeanfald.
* Erkendt tumor i centralnervesystemet
* Ved pludselig seponering af lægemidler eller alkohol, der er kendt for at kunne forårsage kramper ved seponering (specielt benzodiazepiner eller benzodiazepin lignende stoffer).
* Svær levercirrose.
* Nuværende eller tidligere bulimi eller anoreksi.
* Samtidig brug af Bupropion hydrochloride "Zentiva", og monoaminoxidase-hæmmere (MAO-hæmmere) er kontraindiceret. Der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af irreversible MAO-hæmmere og behandling med Bupropion hydrochloride "Zentiva". For reversible MAO-hæmmere er en 24 timers udvaskningsperiode tilstrækkelig.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Krampeanfald

Den anbefalede dosis for Bupropion hydrochloride "Zentiva" tabletter med modificeret udløsning må ikke overskrides, da bupropion er forbundet med en dosisrelateret risiko for krampeanfald. Den totale incidens af krampeanfald med Bupropion tabletter med modificeret udløsning i kliniske forsøg med doser op til 450 mg/døgn er ca. 0,1 %.

Der foreligger en øget risiko for krampeanfald under behandling med bupropion ved tilstedeværelsen af prædisponerende risikofaktorer, der nedsætter krampetærsklen. Bupropion hydrochloride "Zentiva" bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med en eller flere risikofaktorer for en lavere krampetærskel.

Alle patienter skal vurderes med hensyn til, om de er disponeret for nogle af risikofaktorerne, hvilket bl.a. indebærer:

* Samtidig behandling med medicin, der er kendt for at nedsætte krampetærsklen (f.eks. antipsykotika, antidepressiva, malariamidler, tramadol, theophyllin, systemiske steroider, quinoloner og sederende antihistaminer).
* Alkoholmisbrug (se også pkt. 4.3).
* Tidligere hovedtraumer.
* Diabetes, der behandles med hyperglykæmika eller insulin.
* Brug af stimulerende eller anorektiske præparater.

Bupropion hydrochloride "Zentiva" bør seponeres hos patienter, der får kramper under behandlingen, og bør ikke påbegyndes igen.

Interaktioner (se pkt. 4.5)

På grund af farmakokinetiske interaktioner kan plasmaniveauerne af bupropion eller dets metabolitter ændres, hvilket kan øge potentialet for uønskede virkninger (f.eks. mundtørhed, søvnløshed, kramper). Der bør derfor udvises forsigtighed, når bupropion gives samtidig med lægemidler, der kan fremkalde eller hæmme metabolismen af bupropion.

Bupropion hæmmer metabolismen ved cytokrom P450 2D6. Der tilrådes forsigtighed, når lægemidler, der metaboliseres af dette enzym, administreres samtidigt.

I litteraturen har det vist sig, at lægemidler, der hæmmer CYP2D6, kan føre til reducerede koncentrationer af endoxifen, som er tamoxifens aktive metabolit. Derfor bør anvendelsen af bupropion, som er en hæmmer af CYP2D6, så vidt muligt undgås under behandling med tamoxifen (se pkt. 4.5).

Neuropsykiatri

*Selvmord/selvmordstanker eller klinisk forværring*

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvskade og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko fortsætter, indtil betydelig forbedring indtræffer. Eftersom forbedring kan udeblive i de første par behandlingsuger eller flere, bør patienten observeres nøje, indtil en sådan forbedring opstår. Det er en generel klinisk erfaring, at risikoen for selvmord kan stige i de tidlige forbedringsfaser.

Det er kendt, at patienter med tidligere selvmordsrelaterede hændelser eller dem, der udviser en betydelig grad af selvmordstanker inden påbegyndelse af behandlingen, har større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg og bør observeres nøje under behandlingen.

En meta-analyse af placebokontrollerede kliniske studier af antidepressiva hos voksne med psykiatriske sygdomme, viste en forhøjet risiko for selvmordsadfærd, hos patienter under 25 år, ved brug af antidepressiva sammenlignet med placebo.

For patienter og især patienter med høj risiko bør behandlingen ledsages af tæt overvågning, især i tidlig behandling og efter dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør rådes til at være opmærksomme på tegn på klinisk forringelse, selvmordsadfærd / selvmordstanker eller andre adfærdsændringer og til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis sådanne symptomer opstår.

Man bør være opmærksom på, at visse neuropsykiatriske symptomer kan være relateret enten til den underliggende sygdomstilstand eller til lægemiddelbehandlingen (se nedenfor under "Neuropsykiatriske symptomer, herunder mani og bipolar lidelse" og pkt. 4.8).

Det bør overvejes at ændre det terapeutiske regime, herunder eventuelt seponere lægemidlet, hos patienter, der oplever fremkomst af selvmordstanker/-adfærd, især hvis disse symptomer er alvorlige, pludselige eller ikke var en del af patientens debutsymptomer.

*Neuropsykiatriske symptomer inklusive mani og bipolar lidelse*

Der er rapporteret om neuropsykiatriske symptomer ved brug af bupropion (se pkt. 4.8). Især er psykotisk og manisk symptomatologi blevet observeret, hovedsageligt hos patienter med kendt psykiatrisk sygdom. Derudover kan en større depressiv episode være et initialt symptom på en bipolar lidelse. Det er en generel antagelse (men ikke underbygget i kontrollerede forsøg), at behandling af en sådan episode med et antidepressivt lægemiddel alene kan øge sandsynligheden for udløsning af en blandet / manisk episode hos patienter med risiko for en bipolar lidelse. Begrænsede kliniske data om brug af bupropion i kombination med humørstabilisatorer hos patienter med kendt bipolar lidelse tyder på en lav grad af skift til mani. Før behandling med et antidepressivt lægemiddel påbegyndes, skal patienterne screenes tilstrækkeligt for at afgøre, om de er i risiko for en bipolar lidelse; en sådan screening bør omfatte en detaljeret psykiatrisk anamnese, herunder en slægtsanamnese med selvmord, bipolar lidelse og depression.

Data fra dyrestudier antyder et misbrugspotentiale. Imidlertid har humane studier af misbrugstilbøjelighed og omfattende klinisk erfaring vist, at bupropion har et lavt misbrugspotentiale.

Den kliniske erfaring med bupropion hos patienter, der får elektrokonvulsiv terapi (ECT), er begrænset. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får ECT-behandling samtidig med bupropion behandling.

Overfølsomhed

Bupropion hydrochloride "Zentiva" skal seponeres, hvis patienten udviser overfølsomhed under behandlingen. Lægen bør være klar over, at symptomerne kan forværres eller genopstå efter ophør med Bupropion hydrochloride "Zentiva" og bør sikre symptomatisk behandling i tilstrækkelig lang tid (mindst en uge). Typiske symptomer er bl.a. udslæt, pruritus, urticaria eller brystsmerter, mens mere alvorlige reaktioner kan være angioødem, dyspnø/bronkospasme, anafylaktisk shock, erythema multiforme eller Stevens-Johnsons syndrom. Der er også observeret artralgi, myalgi og feber i forbindelse med udslæt og andre symptomer, der tyder på en forsinket overfølsomhedsreaktion. Hos de fleste patienter blev symptomerne forbedret og forsvandt over tid efter seponering af bupropion og start af behandling med antihistaminer eller kortikosteroider.

Kardiovaskulær sygdom

Der er begrænset klinisk erfaring med anvendelse af bupropion til behandling af depression hos patienter med kardiovaskulær sygdom. Der bør udvises forsigtighed, hvis bupropion anvendes til disse patienter. Bupropion var dog generelt veltolereret i studier med rygestop hos patienter med iskæmisk kardiovaskulær sygdom (se pkt. 5.1).

*Blodtryk*

Bupropion har vist sig ikke at fremkalde signifikante stigninger i blodtrykket hos ikke-deprimerede patienter med hypertension i fase I. I klinisk praksis er hypertension, som i nogle tilfælde kan være alvorlig (se pkt. 4.8) og kræver akut behandling, imidlertid blevet rapporteret hos patienter, der fik bupropion. Dette er set hos patienter både med og uden eksisterende hypertension. Patientens blodtryk bør måles ved start af behandling og bør følges løbende - specielt hos patienter med eksisterende hypertension. Hvis blodtrykket stiger signifikant, bør det overvejes at seponere behandlingen med Bupropion hydrochloride "Zentiva".

Samtidig anvendelse af bupropion og nikotinplaster kan resultere i forhøjelse af blodtrykket.

Brugada-syndrom

Bupropion kan afsløre Brugada-syndrom, som er en sjælden arvelig sygdom i den kardiale natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (højre grenblok og ST-segmentforhøjelse i højre prækordiale afledninger), som kan medføre hjertestop eller pludselig død. Forsigtighed tilrådes hos patienter med Brugada-syndrom eller en familieanamnese med hjertestop eller pludselig død.

Særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Behandling med antidepressiva er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker og -adfærd hos børn og unge med svær depressiv lidelse og andre psykiatriske lidelser.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Bupropion nedbrydes i vid udstrækning i leveren til aktive metabolitter, som yderligere metaboliseres. Der sås ingen forskelle i bupropions farmakokinetik hos patienter med let til moderat levercirrose sammenlignet med frivillige raske forsøgspersoner, men plasmakoncentrationen af bupropion viste en højere variabilitet mellem enkelte patienter. Derfor bør Bupropion hydrochloride "Zentiva" anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Alle patienter med nedsat leverfunktion bør følges tæt for mulige bivirkninger (f.eks. søvnløshed, mundtørhed, kramper), som kan være tegn på høj koncentration af lægemiddel eller metabolitter.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Bupropion udskilles hovedsageligt i urinen i form af metabolitter. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan bupropion og dets aktive metabolitter derfor akkumuleres i højere grad end sædvanligt, (se pkt. 4.2 og 5.2). Patienter bør følges tæt for eventuelle bivirkninger (f.eks. søvnløshed, mundtørhed, kramper) som kan være tegn på høj koncentration af lægemidlet eller metabolitter.

*Ældre*

Virkningen hos ældre har vist sig at være tvetydig. I et klinisk forsøg fulgte ældre patienter samme dosisregime som for voksne (se pkt. 4.2 Voksne og 5.2). Imidlertid kan øget følsomhed hos nogle ældre ikke udelukkes. (se pkt. 4.2 og 5.2).

Påvirkning af urinprøver

Bupropion har en kemisk struktur, der er lig strukturen for amfetamin og kan derfor påvirke en test, der anvendes til hurtige urinscreeninger for at teste for medikamenter, hvilket kan resultere i falsk-positive svar, særligt for amfetaminer. Et positivt resultat bør normalt bekræftes ved en mere specifik metode.

Uhensigtsmæssige administrationsveje

Bupropion hydrochloride "Zentiva" er kun tilsigtet oral anvendelse. Der er rapporteret tilfælde af inhalation af knuste tabletter eller injektion af opløst bupropion, hvilket kan medføre hurtig frigivelse, hurtigere absorption og potentiel overdosering. Krampeanfald og/eller tilfælde af dødsfald er rapporteret, når bupropion er blevet administreret intranasalt eller ved parenteral injektion.

Serotoninsyndrom

Der har været rapporteret tilfælde af serotoninsyndrom efter markedsføring. Dette er en potentielt livstruende tilstand, når Bupropion hydrochloride "Zentiva" administreres sammen med et serotonergt lægemiddel, såsom selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI'er) eller serotonin- og noradrenalin genoptagelseshæmmere (SNRI'er) (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling med andre serotonerge lægemidler er klinisk berettiget, anbefales omhyggelig observation af patienten, især under behandlingsstart og ved øgning af dosis.

Serotoninsyndrom kan omfatte mentale ændringer (f.eks. agitation, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære abnormiteter (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, stivhed) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Hvis der er mistanke om serotononinsyndrom, bør dosisnedsættelse eller seponering af behandlingen overvejes afhængigt af symptomernes sværhedsgrad.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da monoaminoxidase A- og B-hæmmere også påvirker katekolamin transmittersystemet via en anden mekanisme end bupropion, er samtidig anvendelse af Bupropion hydrochloride "Zentiva" og MAO-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3) pga. øget risiko for bivirkninger. Der skal gå mindst 14 dage mellem seponering af irreversible MAO-hæmmere og behandling med Bupropion hydrochloride "Zentiva". For reversible MAO-hæmmere er en 24 timers udvaskningsperiode tilstrækkelig.

Bupropions virkning på andre lægemidler

Selvom bupropion ikke metaboliseres af CYP2D6 isoenzymet, hæmmer bupropion og den primære metabolit hydroxybupropion, CYP2D6. Samtidig administration af bupropionhydrochlorid og desipramin til raske personer med kendt omfattende nedbrydning af CYP2D6 isoenzymet resulterede i en stor (2-5) gange forøgelse af desipramins Cmax og AUC. CYP2D6-hæmningen varede i mindst 7 dage efter sidste dosis bupropionhydrochlorid.

Samtidig anvendelse af Bupropion hydrochloride "Zentiva" og lægemidler, der har et smalt terapeutisk indeks, og som fortrinsvist metaboliseres af CYP2D6, bør initieres i den lave ende af dosisskalaen for disse lægemidler. Eksempler på sådanne lægemidler er visse antidepressiva (f.eks. desipramin, imipramin), antipsykotika (f.eks. risperidon, thioridazin), ß-blokkere (f.eks. metoprolol), serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’er) og type 1C antiarytmika (f.eks. propafenon, flecainid. Hvis Bupropion hydrochloride "Zentiva" lægges oven i en behandling hos en patient, der allerede behandles med et sådant lægemiddel, skal en eventuel dosisnedsættelse af den igangværende behandling overvejes. I disse tilfælde bør den forventede fordel ved behandling med Bupropion hydrochloride "Zentiva" omhyggeligt afvejes mod den potentielle risiko.

Der har efter markedsføring været rapporteret om serotoninsyndrom, en potentielt livstruende tilstand, når Bupropion hydrochloride "Zentiva" administreres sammen med et serotonergt lægemiddel, såsom selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’er) eller serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) (se pkt. 4.4).

Lægemidler, hvor metabolisk aktivering via CYP2D6 er nødvendigt, for at de er effektive

(f.eks. tamoxifen), kan have nedsat virkning ved samtidig administration af CYP2D6-

hæmmere såsom bupropion (se pkt. 4.4).

Skønt citalopram ikke primært metaboliseres af CYP2D6, har et studie vist, at bupropion øger Cmax og AUC for citalopram med henholdsvis 30 % og 40 %.

Samtidig anvendelse af digoxin og bupropion kan nedsætte digoxinniveauet. Baseret på krydsstudie-data var digoxin AUC 0-24 t nedsat og den renale udskillelse øget hos frivillige raske forsøgspersoner. Sundhedspersoner skal være opmærksomme på, at dioxinniveauet kan stige, når bupropion seponeres og patienten bør monitoreres for mulig digoxinforgiftning.

Andre lægemidlers virkning på bupropion

Bupropion metaboliseres til dets vigtigste aktive metabolit, hydroxybupropion, primært via cytokrom P450 CYP2B6 (se pkt. 5.2). Samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at påvirke metabolismen af bupropion via CYP2B6 isoenzymet (f.eks. CYP2B6 substrater: Cyclophosphamid, iphosphamid og CYP2B6 hæmmere: Orphenadrin, ticlopidin, clopidogrel) kan resultere i øget plasmakoncentration af bupropion og lavere koncentration af den aktive metabolit hydroxybupropion. De kliniske konsekvenser af hæmning af metabolismen af bupropion via CYP2B6 og deraf følgende ændringer i bupropion-hydroxybupropion forholdet er ikke klarlagt.

Da bupropion metaboliseres i udstrakt grad, kan samtidig administration af lægemidler, der inducerer metabolisering (f.eks. carbamazepin, phenytoin, ritonavir, efavirenz) eller hæmmer metabolisering (f.eks. valproat) påvirke den kliniske virkning og sikkerhed.

I en serie af studier på frivillige raske forsøgspersoner blev der administreret ritonavir (100 mg 2 gange daglig eller 600 mg 2 gange daglig) eller ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg 2 gange daglig. Dette reducerede ekspositionen af bupropion og dets vigtigste metabolitter dosisafhængigt med 20 % til 80 % (se pkt. 5.2). Ligeledes reducerede efavirenz 600 mg 1 gang daglig over en periode på to uger eksponeringen af bupropion med omtrent 55 % hos frivillige raske forsøgspersoner. De kliniske konsekvenser af reduceret eksponering er usikre, men kan omfatte en reduceret effekt af behandlingenaf svær depression. Patienter i behandling med nogle af disse lægemidler sammen med bupropion kan have brug for højere doser af bupropion, men maksimal dosis bør dog ikke overskrides.

Andre interaktioner

Forsigtighed tilrådes ved administration af Bupropion hydrochloride "Zentiva" til patienter, der samtidig får levodopa eller amantadin. Begrænsede kliniske data antyder, at der er en højere forekomst af bivirkninger (f.eks. kvalme, opkastning og neuropsykiatriske bivirkninger - se pkt. 4.8) hos patienter, der får bupropion sammen med levodopa eller amantadin.

Selvom kliniske data ikke viser interaktion mellem bupropion og alkohol, har der været få rapporter om neuropsykiatriske bivirkninger eller nedsat tolerance over for alkohol under behandling med bupropion. Under behandlingen med Bupropion hydrochloride "Zentiva" bør indtagelse af alkohol mindskes eller helt undgås.

Farmakokinetiske studier med samtidig brug af bupropion og benzodiazepiner savnes. Baseret på in-vitro metabolisme, er der intet grundlag for en sådan interaktion. Efter samtidig administration af bupropion med diazepam hos raske frivillige forsøgspersoner sås mildere sedation, end når diazepam blev administreret alene.

Der findes ingen systematisk evaluering af kombinationen af bupropion med antidepressiva (bortset fra desipramin og citalopram), benzodiazepiner (bortset fra diazepam) eller neuroleptika. Klinisk erfaring med perikon er også begrænset.

Samtidig brug af Bupropion hydrochloride "Zentiva" og nikotinplaster kan resultere i forhøjelse af blodtrykket.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Visse epidemiologiske studier af effekterne efter maternel eksponering for bupropion i første trimester af graviditeten, har vist en forøget risiko for visse kongenitale kardiovaskulære misdannelser, specifikt ventrikelseptumdefekt og defekter i hjertets venstresidige uddrivningskanal. Disse fund er ikke konsistente på tværs af studier. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Bupropion hydrochloride "Zentiva" må ikke bruges under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med bupropion, og alternative behandlinger ikke er en mulighed.

Amning

Bupropion og dets metabolitter udskilles i humanmælk. Beslutning om, hvorvidt det frarådes moderen at amme eller moderen anbefales at stoppe behandling med Bupropion hydrochloride "Zentiva", bør tages på baggrund af en afvejning af fordele ved amning for den nyfødte/spædbarnet og de terapeutiske fordele for moderen ved behandling med Bupropion hydrochloride "Zentiva".

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af bupropion på human fertilitet. Et reproduktivt studie hos rotter viste ingen tegn på nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Som med andre lægemidler, der påvirker CNS, kan bupropion påvirke evnen til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft eller motoriske og kognitive evner. Derfor skal patienter være forsigtige, før de kører bil og betjener maskiner, indtil de er nogenlunde sikre på, at Bupropion hydrochloride "Zentiva" ikke påvirker disse evner.

**4.8 Bivirkninger**

Tabellen nedenfor oplyser om de bivirkninger, som er set i klinikken, ordnet efter hyppighed og organklasse.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed ved brug af følgende inddeling: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Ikke kendt | Anæmi, leukopeni og trombocytopeni. |
| Immunsystemet\* | Almindelig  | Overfølsomhedsreaktioner, som f.eks. urticaria. |
| Meget sjælden | Alvorligere overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem, dyspnø/bronkospasme og anafylaktisk shock.Artralgi, myalgi og feber er også set i forbindelse med udslæt og andre symptomer, der tyder på forsinket overfølsomhed. Disse symptomer kan ligne serumsyge. |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | Appetitløshed. |
| Ikke almindelig | Vægttab |
| Meget sjælden  | Blodglukoseforstyrrelser. |
| Ikke kendt | Hyponatriæmi. |
| Psykiske forstyrrelser  | Meget almindelig | Insomni (se pkt. 4.2). |
| Almindelig | Agitation, angst. |
| Ikke almindelig | Depression (se pkt. 4.4), konfusion. |
| Meget sjælden | Aggression, fjendtlig adfærd, irritabilitet, rastløshed, hallucinationer, abnorme drømme og mareridt, depersonalisation, vrangforestillinger, paranoide forestillinger |
| Ikke kendt | Selvmordstanker og ­adfærd\*\*\*, psykose, dysfæmi, panikanfald. |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig  | Tremor, svimmelhed, smagsforstyrrelser.  |
| Ikke almindelig | Koncentrationsforstyrrelser |
| Sjælden | Kramper (se nedenfor) \*\* |
| Meget sjælden | Dystoni, ataksi, parkinsonisme, ukoordination, hukommelsessvækkelse, paræstesi, synkope. |
| Ikke kendt | Serotoninsyndrom\*\*\*\* |
| Øjne | Almindelig | Synsforstyrrelser. |
| Øre og labyrint | Almindelig | Tinnitus. |
| Hjerte | Ikke almindelig | Takykardi. |
| Meget sjælden  | Palpitationer. |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig  | Forhøjet blodtryk (undertiden alvorligt), rødme.  |
| Meget sjælden | Vasodilatation, postural hypotension. |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig  | Mundtørhed, gastrointestinale gener herunder kvalme og opkastning. |
| Almindelig | Abdominalsmerter, obstipation. |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden  | Forhøjede leverenzymer, gulsot, hepatitis. |
| Hud og subkutane væv\* | Almindelig | Udslæt, pruritus, svedtendens. |
| Meget sjælden | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom er også rapporteret, forværring af psoriasis, alopesi. |
| Ikke kendt | Forværret systemisk lupus erythematosus syndrom, kutan lupus erythematosus, akut generaliseret eksantematøs pustulose. |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Meget sjælden |  Fascikulationer. |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Ændring i urinflow (hyppighed og/eller retention), urininkontinens. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Almindelig | Feber, brystsmerter, asteni. |

\* Overfølsomhedsreaktioner kan vise sig som hudreaktioner. Se afsnittene "Immunsystemet" og "Hud og subkutane væv".

\*\* Frekvensen af kramper er ca. 0,1 % (1/1.000). Den hyppigste type af kramper er generaliserede tonisk-kloniske kramper, en krampeform som i nogle tilfælde kan medføre post-iktal konfusion eller hukommelsessvækkelse (se pkt. 4.4).

\*\*\* Tilfælde vedr. selvmordstanker og ­adfærd er blevet rapporteret under behandling med bupropion (se pkt. 4.4).

\*\*\*\* Serotoninsyndrom kan forekomme som følge af en interaktion mellem bupropion og et serotonergt lægemiddel, såsom selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI’er) eller serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om akut indtagelse af doser over 10 gange den maksimale terapeutiske dosis. Udover de nævnte bivirkninger har overdosering resulteret i symptomer som døsighed, tab af bevidsthed og/eller EKG-forandringer, såsom ledningsforstyrrelser (herunder forlængelse af QRS), arytmier og takykardi. Der er også rapporteret om QTc forlængelse, men dette er generelt observeret sammen med QRS-forlængelse og øget hjertefrekvens. Skønt de fleste patienter kom sig uden følgevirkninger, er der dog rapporteret om få dødsfald i forbindelse med bupropion hos patienter, der indtog store overdoser af lægemidlet. Serotoninsyndrom er også rapporteret.

Behandling

Indlæggelse tilrådes ved overdosering. EKG og vitale tegn bør monitoreres.

Sørg for frie luftveje, ilttilførsel og ventilation. Anvendelse af aktivt kul anbefales. Der er ingen kendt specifik antidot for bupropion. Yderligere behandling bør foregå som klinisk indiceret.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, andre antidepressiva, ATC-kode: N06AX12.

Virkningsmekanisme

Bupropion er en selektiv hæmmer af neuronal genoptagelse af katekolaminer (noradrenalin og dopamin) med minimal effekt på genoptagelsen af indolaminer (serotonin) og uden hæmning af monoaminoxidase.

Virkningsmekanismen for bupropion som et anti-depressivt middel er ukendt. Det antages imidlertid, at virkningen udøves via noradrenerge og/eller dopaminerge mekanismer.

Klinisk effekt

Bupropions antidepressive virkemåde blev undersøgt i et klinisk forsøgsprogram, der omfattede i alt 1155 patienter, der fik bupropion tabletter med modificeret udløsning, og 1868 patienter med svær depressiv lidelse (MDD), der fik bupropion depottabletter. Syv af undersøgelserne undersøgte effekten af bupropion tabletter med modificeret udløsning: 3 blev udført i EU med doser på op til 300 mg/dag, og 4 blev udført i USA med et fleksibelt dosisinterval på op til 450 mg/dag. Derudover anses 9 undersøgelser i MDD med bupropion depottabletter for at være understøttende baseret på bioækvivalensen af bupropion tabletter med modificeret udløsning (en gang dagligt) til depottabletterne (to gange dagligt).

Bupropion tabletter med modificeret udløsning viste statistisk overlegenhed i forhold til placebo målt ved forbedring af den samlede score på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) i 1 ud af 2 identiske undersøgelser med et dosisinterval på 150-300 mg. Respons og remission var også statistisk signifikant højere med bupropion tabletter med modificeret udløsning sammenlignet med placebo. I en tredje undersøgelse med ældre patienter blev der ikke opnået statistisk overlegenhed i forhold til placebo på den primære parameter, gennemsnitlig ændring fra baseline i MADRS (endpoint: Last observation carried forward (LOCF)), selv om der blev set statistisk signifikante virkninger på en sekundær endpoint (observer case).

Der blev vist signifikant fordel for det primære endepunkt i 2 ud af 4 amerikanske studier med bupropion tabletter med modificeret udløsning (300-450 mg). Af de 2 positive undersøgelser var den ene et placebokontrolleret studie med patienter med MDD, og et var et aktivt kontrolleret studie med patienter med MDD. I et studie med forebyggelse af tilbagefald blev patienter, der reagerede på 8 ugers akut behandling med bupropion depottabletter (300 mg/dag), randomiseret til enten bupropion depottabletter eller placebo i yderligere 44 uger. Bupropion depottabletter viste en statistisk signifikant overlegenhed sammenlignet med placebo (P < 0,05) på det primære resultatmål. Graden af vedligeholdelseseffekt i den 44 ugers dobbeltblinde opfølgningsperiode var henholdsvis 64 % og 48 % for bupropion depottabletter og placebo.

Klinisk sikkerhed

Den prospektivt observerede del af hjertefødselsdefekter i graviditeter med prenatal eksponering for bupropion i første trimester, i det Internationale Graviditetsregister var 9/675 (1,3 %).

I et retrospektivt studie var der ikke en større proportion af kongenitale misdannelser eller kardiovaskulære misdannelser blandt mere end tusind første trimesters eksponering for bupropion sammenlignet med brugen af andre antidepressiva.

I en retrospektiv analyse med data fra det Nationale Fødselsdefektforebyggelses Studie blev der set en statistisk signifikant forbindelse mellem forekomsten af defekt i hjertets venstresidige uddrivningskanal hos spædbarnet og selvrapporteret brug af bupropion hos moderen i tidlig graviditet. Der blev ikke set en forbindelse mellem maternel brug af bupropion og andre typer hjertedefekter eller med alle kategorier af hjertedefekter kombineret.

Yderligere analyse af data fra Slone Epidemiology Center Birth Defects Study viste ingen statistisk signifikant øgning i defekter i hjertets venstresidige uddrivningskanal med maternel brug af bupropion. Dog blev der set en statistisk signifikant forekomst af ventrikelseptumdefekt efter brug af bupropion alene under første trimester.

I et studie med raske frivillige blev der ikke observeret nogen klinisk signifikant effekt af bupropion depottabletter (450 mg/dag) sammenlignet med placebo på QTcF-intervallet efter 14 dages dosering til steady state.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration til frivillige raske forsøgspersoner af 300 mg bupropionhydrochlorid som tablet med modificeret udløsning ses en maksimal plasmakoncentration (Cmax) på ca. 160 nanogram/ml efter ca. 5 timer. Cmax og AUC for hydroxybupropion er henholdsvis ca. 3 og 14 gange højere end Cmax og AUC for bupropion. Cmax af threohydrobupropion er ved steady state sammenlignelig med bupropion og AUC er ca. 5 gange højere, mens plasmakoncentrationen for erythrohydrobupropion er sammenlignelig med den for bupropion. Peak plasmaniveauer af hydroxybupropion nås efter 7 timer, mens de for threohydrobupropion og erythrohydrobupropion nås efter 8 timer. AUC og Cmax for bupropion og dets aktive metabolitter hydroxybupropion og threohydrobupropion stiger proportionalt med dosis over et doseringsinterval på 50-200 mg efter én enkeltdosis og over et doseringsinterval på 300-450 mg/dag ved kronisk dosering.

Den absolutte biotilgængelighed for bupropion kendes ikke; data over udskillelsen i urinen viser imidlertid, at mindst 87 % af bupropion dosis absorberes.

Absorptionen af bupropion påvirkes ikke signifikant, når tabletterne med modificeret udløsning tages samtidig med mad.

Distribution

Bupropion har en udbredt distribution med et tilsyneladende fordelingsvolumen på ca. 2.000 l.

Bupropion, hydroxybupropion og threohydrobupropion er moderat bundet til plasmaproteiner (henholdsvis 84 %, 77 % og 42 %).

Bupropion og dets aktive metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier viser, at bupropion og dets aktive metabolitter passerer blod-hjernebarrieren og placenta. Undersøgelser med positronemissionstomografi (PET) hos raske forsøgspersoner viser, at bupropion penetrerer CNS og binder sig til striatal dopamin-genoptagelsestransportøren (ca. 25 % ved 150 mg 2 gange dagligt).

Biotransformation

Bupropion undergår omfattende metabolisering hos mennesker. Tre farmakologisk aktive metabolitter er blevet identificeret i plasma: Hydroxybupropion og aminoalkohol-isomererne threohydrobupropion og erythrohydrobupropion. Disse kan have klinisk betydning, da deres plasmakoncentrationer er lige så høje eller højere end bupropions. De aktive metabolitter nedbrydes yderligere til inaktive metabolitter (hvoraf nogle ikke er fuldt karakteriseret, men kan indeholde konjugater) og udskilles i urinen.

*In vitro*-studier antyder, at bupropion primært metaboliseres til den fremherskende aktive metabolit hydroxybupropion via CYP2B6, mens CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 og 2E1 er mindre involveret. Derimod dannes threohydrobupropion ved carbonylreduktion, men involverer ikke cytokrom P450 isoenzymer (se pkt. 4.5).

Threohydrobupropions og erythrohydrobupropions potentielle hæmning af cytokrom P450 er ikke undersøgt.

Hos dyr har bupropion vist sig at inducere sin egen nedbrydning efter subkronisk administration. Hos mennesker er der ingen tegn på enzyminduktion af bupropion eller hydroxybupropion hos forsøgspersoner eller patienter, der fik den anbefalede dosis bupropionhydrochlorid i 10-45 dage.

Bupropion og hydroxybupropion er begge relativt svage hæmmere af CYP2D6 isoenzymet med Ki værdier på henholdsvis 21 og 13,3 µm (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter oral administration af 200 mg 14C-bupropion til mennesker blev 87 % og 10 % af den radioaktive dosis genfundet i henholdsvis urin og fæces. Den dosisfraktion, der blev udskilt uomdannet, var kun 0,5 %. Fundet er i overensstemmelse med den udstrakte nedbrydning af bupropion. Under 10 % af denne 14C-dosis blev genfundet i urinen som aktive metabolitter.

Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance efter oral administration af bupropionhydrochlorid er ca. 200 l/time og den gennemsnitlige eliminationshalveringstid for bupropion er ca. 20 timer.

Eliminationshalveringstiden for hydroxybupropion er ca. 20 timer. Eliminationshalveringstiderne for threohydrobupropion og erythrohydrobupropion er længere (henholdsvis 37 og 33 timer) og steady-state AUC-værdier er henholdsvis 8 og 1,6 gange højere end bupropion. Steady-state for bupropion og dets metabolitter nås inden for 8 dage.

Den uopløselige skal fra tabletten med modificeret udløsning kan forblive intakt under passagen gennem mave-tarm-kanalen og elimineres i fæces.

Særlige patientgrupper

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Eliminationen af bupropion samt dets vigtigste aktive metabolitter kan være nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion. Få data om patienter med nyresvigt eller moderat til stærkt nedsat nyrefunktion i slutstadiet indikerer, at ekspositionen over for bupropion og/eller dets metabolitter var øget (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for bupropion og dets aktive metabolitter var ikke statistisk signifikant ændret hos patienter med let til moderat levercirrose sammenlignet med raske, skønt variationen var større hos disse patienter (se pkt. 4.4). Hos patienter med svær levercirrose var Cmax og AUC for bupropion væsentligt øget (gennemsnitlig forskel henholdsvis ca. 70 % og 3 gange) og mere variabel sammenlignet med værdierne hos raske. Den gennemsnitlige halveringstid var også forlænget (med ca. 40 %). For hydroxybupropion var den gennemsnitlige Cmax nedsat (med ca. 70 %), den gennemsnitlige AUC tenderede til at være forhøjet (med ca. 30 %), den mediane Tmax kom senere (ca. 20 timer) og den gennemsnitlige halveringstid var længere (ca. 4 gange) end hos frivillige raske forsøgspersoner. For threohydrobupropion og erythrohydrobupropion tenderede den gennemsnitlige Cmax til at være nedsat (med ca. 30 %), den gennemsnitlige AUC tenderede til at være forhøjet (med ca. 50 %), den mediane Tmax kom senere (ca. 20 timer) og den gennemsnitlige halveringstid var længere (ca. 2 gange) end hos frivillige raske forsøgspersoner (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Farmakokinetiske studier hos ældre har vist varierende resultater. Et enkeltdosis-studie viste, at farmakokinetikken for bupropion og dets metabolitter hos ældre ikke adskilte sig fra den, der sås hos yngre voksne. Et andet farmakokinetisk studie med enkelt- og flergangsdosering har antydet, at bupropion og dets metabolitter i højere grad akkumuleres hos ældre. Klinisk erfaring har ikke vist forskelle mellem ældre og yngre, med hensyn til hvor godt bupropion og dets metabolitter tåles, men det kan ikke udelukkes at ældre vil være mere følsomme (se pkt. 4.4).

Frigivelse af bupropion med alkohol *in vitro*

*In vitro*-teste viste, at ved høje alkoholkoncentrationer (op til 40 %) frigives bupropion hurtigere fra formuleringen med modificeret udløsning (op til 20 % opløst efter 2 timer) (se pkt. 4.5).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Reproduktionstoksicitetsstudier foretaget i rotter med eksponering svarende til den der opnås ved den maksimale anbefalede humane dosis (baseret på systemisk data om eksponering) viste ingen utilsigtede hændelser på fertilitet, graviditet og føtal udvikling. Reproduktionstoksicitetsstudier foretaget i kaniner behandlet med doser op til 7 gange den maksimale anbefalede humane dosis, baseret på en 2 mg/m2 basis (ingen systemiske date om eksponeringen er tilgængelige) viste kun en lille øgning i skeletændringer (øget forekomst af almindelige anatomiske ændringer som et ekstra thorakalt ribben og forsinket ossifikation af fingerknoglerne). Derudover blev der rapporteret fald i kaninernes fødselsvægt ved maternelle toksiske doser.

I dyrestudier var bupropiondoser, mange gange højere end de terapeutiske doser hos mennesker, blandt andet årsag til følgende dosisrelaterede symptomer: ataksi og kramper hos rotter, generel svækkelse, tremor og emesis hos hunde og øget letalitet hos begge arter. Da der er enzyminduktion hos dyr, men ikke hos mennesker, svarede den systemiske eksposition til den, der ses hos mennesker ved den maksimale anbefalede dosis.

Der er set leverforandringer i dyrestudier, men disse afspejler virkningen af en leverenzym-inducer. Ved de anbefalede doser hos mennesker inducerer bupropion ikke sin egen metabolisme. Dette antyder, at de hepatiske fund hos laboratoriedyr kun har begrænset betydning ved risikovurderingen af bupropion.

Genotoksicitetsdata antyder, at bupropion er et svagt bakteriemutagen, men ikke et pattedyrsmutagen, og derfor er uden betydning som et humant genotoksisk stof. Muse- og rottestudier bekræfter, at der ikke er karcinogenicitet hos disse arter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Povidon K90

Cysteinhydrochloridmono-hydrat

Glyceroldibehenat

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion 30 %

Ethylcellulose

Silica, kolloid vandholdig

Povidon K90

Macrogol 1450

Triethylcitrat

Sort trykfarve

Shellac glaze

Jernoxid, sort (E172)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC-Alu blister.

Pakningsstørrelser: 30 og 90 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66836

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. april 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. marts 2025