

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ELONTRIL, 150 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid.

ELONTRIL, 300 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid.

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mg või 300 mg bupropioonvesinikkloriidi.

INN. *Bupropionum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritud vabastav tablett.

150 mg tablett: Kreemikas-valge või helekollane ümmargune tablett, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „GS5FV” ja mille teine külg on tühi.

300 mg tablett: Kreemikas-valge või helekollane ümmargune tablett, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „GS5YZ” ja mille teine külg on tühi.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Depressioon.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

ELONTRIL tabletid tuleb tervelt alla neelata. Tablette ei tohi pooleks lõigata, purustada ega närida, sest see võib suurendada kõrvaltoimete, sealhulgas krampide tekkevõimalust.

ELONTRIL tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

#### **Kasutamine täiskasvanutel**

Soovitatav esialgne annus on 150 mg üks kord ööpäevas. Kliinilistes uuringutes ei ole kinnitatud optimaalset raviannust. Kui pärast 4 nädalat kestnud ravi selle annusega ei ole paranemist ilmnenud, võib annust suurendada 300 mg-ni üks kord päevas. Kahe järjestikuse annuse manustamise vahe peab olema vähemalt 24 tundi.

Bupropiooni toime algust on täheldatud 14 päeva pärast ravi alustamist. Nagu kõigi antidepressantide puhul, võib ELONTRIL'i täieliku depressioonivastase toime avaldumiseks kuluda mitu ravinädalat.

Depressiooni ravi peab kestma vähemalt 6 kuud, et tagada haigusnähtude paranemine.

Väga sage kõrvaltoime on unetus, mis on enamasti mööduva iseloomuga. Unetuse vähendamiseks tuleb hoiduda ravimi manustamisest enne magamaminekut (eeldusel, et annuste vaheline intervall on vähemalt 24 tundi).

- **Üleminek ELONTRIL'i tablettidelt:**

Kui patsiendid vahetavad kaks korda päevas manustatavad toimeainet prolongeeritult vabastavad bupropiooni tabletid ELONTRIL'i vastu, tuleb võimalusel kasutada sama ööpäevast koguannust.

**Kasutamine lastel ja noorukitel**

ELONTRIL ei ole näidustatud lastele või alla 18-aastastele noorukitele (vt lõik 4.4). Alla 18-aastastel patsientidel ei ole ELONTRIL'i ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud.

**Kasutamine eakatel patsientidel**

ELONTRIL'i kliinilise kasutamise kogemus ei ole näidanud taluvuse erinevusi eakate ja täiskasvanud patsientide vahel. Eakatel kasutatakse samu annuseid, mis täiskasvanutel (vt kasutamine täiskasvanutel). Ei saa välistada mõnede eakate patsientide suuremat tundlikkust ravimi suhtes.

**Kasutamine maksapuudulikkusega patsientidel**

Maksakahjustusega patsientidel peab ELONTRIL'i kasutama ettevaatusega (vt lõik 4.4). Farmakokineetika suurema varieeruvuse tõttu kerge ja mööduka maksakahjustusega patsientidel on nendele soovitatav annus 150 mg üks kord päevas.

**Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel**

Soovitatav annus on 150 mg üks kord päevas, kuna bupropioon ja tema aktiivsed metaboliidid võivad nendel patsientidel kuhjuda tavalisest suuremal määral (vt lõik 4.4).

**Ravi lõpetamine**

Kuigi ELONTRIL'i kliinilistes uuringutes ei ole ärajätunähte esinenud, võiks kaaluda ravi lõpetamist annust järk-järgult vähendades. Bupropioon on selektiivne katehoolamiinide tagasihaarde inhibiitor, mistõttu ei saa välistada ärajätunähtude teket ravi lõpetamisel.

**4.3 Vastunäidustused**

ELONTRIL on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus bupropiooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

ELONTRIL on vastunäidustatud mõnda teist bupropiooni sisaldavat ravimit võtvatele patsientidele, sest krampide esinemissagedus on annusest sõltuv ning selleks, et vältida üleannustamist.

ELONTRIL on vastunäidustatud krambiseisundite (sh anamneesis) korral.

ELONTRIL on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolev kesknärvisüsteemi kasvaja.

ELONTRIL on vastunäidustatud alkoholi või rahustite (nt bensodiasepiinide ja bensodiasepiinisarnaste ainete) järsu ärajätmise ajal, kuna suureneb krampide tekkeoht.

ELONTRIL on vastunäidustatud patsientidele, kellel on raske maksatsirroos.

ELONTRIL on vastunäidustatud patsientidele, kellel on praegusel hetkel või kunagi varem diagnoositud *bulimia* või *anorexia nervosa*.

ELONTRIL'i ja monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitorite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud. Pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega ravi lõpetamise ja ELONTRIL-ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 14-päevane intervall. Pöörduva toimega MAO inhibiitorite puhul piisab 24 tunnist.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Krambid

Toimeainet modifitseeritult vabastavate bupropiooni tablettide soovitatust suuremaid annuseid ei tohi kasutada, kuna bupropiooni kasutamist seostatakse annusest sõltuva krampiriskiga. Kliinilistes uuringutes oli kuni 450 mg ööpäevaste annuste kasutamisel krampide üldine esinemissagedus ligikaudu 0,1%.

ELONTRIL'i kasutamisega seotud krampirisk on sõltuvuses krambiläve alandavate riskifaktorite olemasolust. Seetõttu tuleb ELONTRIL'i ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on üks või enam krambiläve alanemist soodustavat seisundit.

Kõiki patsiente tuleb uurida riskifaktorite esinemise suhtes, milleks on

- Krambiläve alandavate ravimite (nt antipsühhootikumid, antidepressandid, malaariavastased ravimid, tramadool, teofülliin, süsteemsed steroidid, kinoloonid ja sedatiivse toimega antihistamiinikumid) samaaegne kasutamine.
- Alkoholi liigne tarvitamine (vt ka lõik 4.3).
- Anamneesis peatrauma.
- Hüpopglükeemiliste ravimitega või insuliiniga ravitav suhkurtõbi.
- Stimuleeriva toimega või söögiisu pärssivate ravimite kasutamine.

ELONTRIL-ravi tuleb katkestada ja seda ei soovitata kasutada patsientidel, kellel tekib ravi ajal krampihoog.

##### Koostoimed (vt lõik 4.5)

Farmakokineetiliste koostoimete tõttu võib muutuda bupropiooni või tema metaboliitide plasmakontsentratsioon, millega võib kaasneda kõrvaltoimete suurem esinemissagedus (nt suukuivus, unetus, krambid). Seetõttu peab olema ettevaatlik bupropiooni samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mis võivad indutseerida või inhibeerida bupropiooni metabolismi.

Bupropioon pärssib tsütokroom P450 2D6 kaudu toimuvat metabolismi. Ettevaatlik peab olema selle ensüümi kaudu metaboliseeruvate ravimite samaaegsel manustamisel.

Kirjanduses on andmeid, et CYP2D6 inhibeerivad ravimid võivad põhjustada tamoksifeeni aktiivse metaboliidi endoksifeeni kontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb tamoksifeenravi ajal võimalusel vältida CYP2D6 inhibiitori bupropiooni kasutamist (vt lõik 4.5).

##### Neuropsühhiaatrilised häired

###### ***Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine***

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmuda esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurened.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida.

Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel koheselt arsti poole.

Mõnede neuropsühhiaatriliste sümptomite teke võib olla seotud kas põhihaiguse või medikamentoosse raviga (vt Neuropsühhiaatrilised sümptomid, sealhulgas mania ja bipolaarne häire allpool; vt lõik 4.8).

Kaaluda tuleb raviskeemi muutmist, sealhulgas ravimi võimalikku ärajätmist patsientidel, kellel tekivad suitsiidimõtted/suitsidaalne käitumine, eriti kui need sümptomid on tõsised, tekivad järsku või ei ole olnud osa patsiendil esinevatest sümptomitest.

### ***Neuropsühhiaatrilised sümptomid, sealhulgas mania ja bipolaarne häire***

Kirjeldatud on neuropsühhiaatrilisi sümptomeid (vt lõik 4.8). Eriti on täheldatud psühhootilisi ja maniakaalseid sümptomeid, peamiselt psühhiaatrilise haiguse anamneesiga patsientidel. Lisaks võib depressioon olla bipolaarse häire esmaseks ilminguks. Üldiselt arvatakse (kuigi seda ei ole kontrollitud uuringutes tõestatud), et sellise episoodi ravi ainult antidepressandiga võib suurendada segatüüpi/maniakaalse episoodi tekke tõenäosust bipolaarse häire riskiga patsientidel. Vähesed kliinilised andmed bupropiooni kasutamise kohta kombinatsioonis meeleolu stabiliseerivate ravimitega bipolaarse häire anamneesiga patsientidel näitavad maniaks ülemineku väikest sagedust. Enne antidepressantravi alustamist tuleb patsiente piisavalt uurida, et teha kindlaks, kas neil esineb risk bipolaarse häire tekkeks; selline uurimine peab hõlmama põhjaliku psühhiaatrilise anamneesi võtmist, sealhulgas suitsiidi, bipolaarse häire ja depressiooni esinemise kohta perekonnas.

Uuringuandmed loomadel viitavad ravimi võimalikule kuritarvitamisele. Ent vastavad inimestel läbiviidud uuringud ja ulatuslik kliiniline kogemus näitavad, et bupropiooni kuritarvitamise võimalus on vähene.

Elekterkrampravi (EKR) saavatel patsientidel on bupropiooni kliinilise kasutamise kogemus piiratud. EKR ja bupropiooni samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik.

### Ülitundlikkus

ELONTRIL tuleb kohe ära jätta juhul, kui patsiendil tekivad ravi ajal ülitundlikkusreaktsioonid. Arstid peavad olema teadlikud sellest, et sümptomid võivad süveneda või taastekkida pärast ELONTRIL'i ärajätmist ning patsiendile tuleb tagada piisava kestusega (vähemalt 1 nädal) sümptomaatiline ravi. Tüüpilised sümptomid on nahalööve, sügelus, nõgestõbi või valu rinnus, tõsisematest reaktsioonidest võivad tekkida angioödeem, hingeldus/bronhospasm, anafülaktiline šokk, multiformne erüteem või Stevens-Johnsoni sündroom. Samuti on esinenud artralgiat, müalgia ja palavikku, millega on kaasnenud lööve ja muud hilist tüüpi ülitundlikkusele viitavad sümptomid (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel paranesid sümptomid pärast bupropioonravi katkestamist ja ravi alustamist antihistamiinikumi või glükokortikosteroididega.

### Kardiovaskulaarne haigus

Kardiovaskulaarse haigusega patsientidel on bupropiooni depressiooni raviks kasutamise kliiniline kogemus piiratud. Nendel patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega. Ent südame isheemiatõvega patsientidel läbiviidud suitsetamisest loobumise uuringutes oli bupropioon üldiselt hästi talutav (vt lõik 5.1).

### ***Vererõhk***

Kerge hüpertensiooniga mittedepressiivsetel patsientidel ei põhjusta bupropioon vererõhu olulist tõusu. Samas on kliinilises praktikas bupropiooni kasutataval patsientidel kirjeldatud hüpertensiooni, mis võib

teatud juhtudel olla tõsine (vt lõik 4.8) ja vajada ravi. Seda on täheldatud nii olemasoleva hüpertensiooniga kui hüpertensioonita patsientidel.

Ravi alguses tuleb registreerida vererõhu algväärtus ning vererõhku ravi ajal jälgida, eriti olemasoleva hüpertensiooniga patsientidel. Kui tekib kliiniliselt oluline vererõhu tõus, tuleb kaaluda ELONTRIL'i ärajätmist.

Bupropiooni ja transdermaalse nikotiinasendusravi samaaegne kasutamine võib põhjustada vererõhu tõusu.

### ***Patsientide erigrupid***

#### Lapsed ja noorukid (<18 aasta)

Depressiooni ja muude psühhiaatriliste häiretega lastel ja noorukitel on antidepressantravi seostatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise suurenenud riskiga.

#### Maksakahjustus

Bupropioon metaboliseerub maksas ulatuslikult aktiivseteks metaboliitideks, mis metaboliseeruvad edasi. Kerge ja mõõduka maksatsirroosiga patsientidel ei ole tervete vabatahtlikega võrreldes täheldatud bupropiooni farmakokineetika statistiliselt olulisi erinevusi, kuid bupropiooni plasmakontsentratsiooni osas esineb suuremat individuaalset varieeruvust. Seetõttu peab kerge ja mõõduka maksakahjustuse korral ELONTRIL'i kasutama ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Kõiki maksakahjustusega patsiente tuleb hoolega jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes (nt unetus, suukuivus, krambid), mis võivad näidata ravimi või metaboliidi suurt sisaldust.

#### Neerukahjustus

Bupropioon eritub peamiselt uriiniga metaboliitidena. Seetõttu võivad neerukahjustusega patsientidel bupropioon ja selle aktiivsed metaboliidid kuhjuda suuremal määral kui tavaliselt. Patsiente tuleb hoolega jälgida võimalike kõrvaltoimete suhtes (nt unetus, suukuivus, krambid), mis võivad viidata ravimi või metaboliidi suurele sisaldusele (vt lõik 4.2).

#### Mõju uriinianalüüsile

Kuna bupropioonil on amfetamiini-sarnane keemiline struktuur, mõjutab ta mõningaid uriinis ravimite sisalduse määramise kiiranalüüsile tulemusi, mille tagajärjel võidakse saada valepositiivne tulemus, eriti amfetamiinide määramise korral. Positiivse tulemuse korral peab seda alati mõne spetsiifilisema meetodiga kinnitama.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna monoaminooksüdaasi (MAO-A ja MAO-B) inhibiitorid indutseerivad samuti katehoolamiinergilisi metaboolseid radu, on ELONTRIL'i ja monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitorite samaaegne kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest nende koosmanustamisel suureneb võimalus kõrvaltoimete tekkeks. Pöördumatu toimega MAO inhibiitoritega ravi lõpetamise ja ELONTRIL-ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 14-päevane intervall. Pöörduva toimega MAO inhibiitorite puhul piisab 24 tunnist.

#### Bupropiooni toime teistele ravimitele

Kuigi nad ei metaboliseeru CYP2D6 isoensüümi kaudu, inhibeerivad bupropioon ja tema põhimetaboliit hüdroksübupropioon CYP2D6 metaboolset rada. Bupropiooni ja desipramiini samaaegne manustamine tervetele vabatahtlikele, kes on teadaolevalt kiired metaboliseerijad CYP2D6 isoensüümi osas, viis desipramiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) ja AUC 2-...5-kordse suurenemiseni. CYP2D6 inhibeerimist täheldati vähemalt 7 päeva pärast bupropiooni viimase annuse manustamist.

Samaaegset ravi kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 kaudu, tuleb alustada väiksemate annustega. Nendeks ravimiteks on teatud antidepressandid (nt desipramiin, imipramiin), antipsühhootikumid (nt risperidoon, tioridasiin), beeta-blokaatorid (nt metoprolool), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ja Ic klassi antiarütmikumid (nt propafenoon, flekainiid). Kui ELONTRIL lisatakse sellist ravimit saava patsiendi raviskeemi, tuleb kaaluda varem kasutatud ravimi annuse vähendamise vajadust. Neil juhtudel tuleb hoolega võrrelda ELONTRIL-ravist oodatavat kasu ja sellega seotud võimalikke riske.

Kui ravimeid, mis vajavad toime avaldumiseks metaboolset aktivatsiooni CYP2D6 poolt (nt tamoksifeen), manustatakse koos CYP2D6 inhibiitoritega (nagu bupropioon), võib nende ravimite efektiivsus väheneda (vt lõik 4.4).

Kuigi tsitalopraam (selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor) ei metaboliseeru peamiselt CYP2D6 kaudu, suurenesid ühes uuringus bupropiooni toimel tsitalopraami  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 30% ja 40%.

#### Teiste ravimite toime bupropioonile

Bupropioon metaboliseerub põhiliseks aktiivseks metaboliidiks hüdroksübupropiooniks eeskätt tsütokroom P450 CYP2B6 kaudu (vt lõik 5.2). Samaaegne manustamine ravimitega, mis võivad mõjutada läbi isoensüümi CYP2B6 bupropiooni metabolismi (nt CYP2B6 substraadid: tsüklofosfamiid, ifosfamiid ja CYP2B6 inhibiitorid: orfenadriin, tiklopidiin, klopidoogreel), võib põhjustada bupropiooni plasmakontsentratsiooni tõusu ning aktiivse metaboliidi hüdroksübupropiooni plasmakontsentratsiooni langust. Koostoimete kliiniline mõju bupropiooni metabolismi inhibeerimisel läbi ensüüm CYP2B6 ja sellest tulenevad muutused bupropiooni ja hüdroksübupropiooni suhtes on hetkel teadmata.

Kuna bupropioon metaboliseerub ulatuslikult, peab olema ettevaatlik bupropiooni manustamisel koos metabolismi indutseerivate (nt karbamasepiin, fenütoin, ritonaviir, efavirens) või inhibeervate (nt valproaat) ravimitega, kuna need võivad mõjutada bupropiooni kliinilist efektiivsust ja ohutust.

Terves reas tervete vabatahtlikega tehtud uuringutes vähendas ritonaviir (annuses 100 mg kaks korda ööpäevas või 600 mg kaks korda ööpäevas) või ritonaviiri ja lopinaviiri kombinatsioon (vastavalt annuses 100 mg ja 400 mg) annusest sõltuvalt bupropiooni ja selle peamiste metaboliitide ekspositsiooni ligikaudu 20...80% võrra (vt lõik 5.2). Samuti vähendas 600 mg efavirensit üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul bupropiooni ekspositsiooni tervetel vabatahtlikel ligikaudu 55% võrra. Vähenenud ekspositsiooni kliinilised tagajärjed on ebaselged, kuid sellega võib kaasneda depressiooni ravi madalam efektiivsus. Patsientidel, kes saavad ükskõik millist nimetatud ravimit koos bupropiooniga võib osutada vajalikuks bupropiooni annuse suurendamine, kuid bupropiooni maksimaalset soovitatavat annust ei tohi seejuures ületada.

#### Muud koostoimed

Ettevaatlik peab olema ELONTRIL'i manustamisel patsientidele, kes saavad samaaegselt levodopat või amantadiini. Piiratud kliinilised andmed näitavad kõrvaltoimete (nt iiveldus, oksendamine ja neuropsühhiaatrilised häired – vt lõik 4.8) suuremat esinemissagedust patsientidel, kes saavad bupropiooni samaaegselt levodopa või amantadiiniga.

Kuigi kliinilised andmed ei näita farmakokineetilist koostoimet bupropiooni ja alkoholi vahel, on bupropioonravi ajal alkoholi tarvitavatel patsientidel harvadel juhtudel kirjeldatud neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid või vähenenud alkoholitaluvust. ELONTRIL-ravi ajal tuleb piirata või hoiduda alkoholi tarvitamisest.

Bupropiooni ja bensodiasepiinide samaaegse manustamise farmakokineetilisi uuringuid ei ole läbi viidud. *In vitro* metabolismi uuringute põhjal ei ole koostoimet oodata. Pärast bupropiooni ja diasepaami koosmanustamist tervetele vabatahtlikele esines vähem sedatsiooni kui diasepaami eraldi manustamisel.

Bupropiooni kasutamist koos antidepressantide (välja arvatud desipramiin ja tsitalopraam), bensodiasepiinide (välja arvatud diasepaam) või neuroleptikumidega ei ole süstemaatiliselt hinnatud. Ka naistepunaürdi samaaegse kasutamise kohta on kliinilised kogemused vähesed.

ELONTRIL'i ja transdermaalse nikotiinasendusravi samaaegne kasutamine võib põhjustada vererõhu tõusu.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Mõnede epidemioloogiliste uuringute andmetel on teatatud suuremast teatud kaasasündinud kardiovaskulaarsete vääringute riskist, konkreetselt vatsakeste vaheseina defektid ja vasaku vatsakese väljavoolu defektid, kui ema kasutas bupropiooni raseduse esimesel trimestril. Need leiud ei lähe erinevates uuringutes kokku. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). ELONTRIL'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise seisund vajab ravi bupropiooniga ja muu ravi ei sobi.

##### Imetamine

Bupropioon ja tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Otsuse tegemisel selle kohta, kas loobuda imetamisest või ravist ELONTRIL'iga, tuleb arvesse võtta imetamise kasu vastsündinule/imikule ja ELONTRIL-ravi kasu emale.

##### Fertiilsus

Andmed bupropiooni toimest inimese fertiilsusele puuduvad. Rottidel läbi viidud reproduktsiooni uuringud ei näidanud kahjulikku toimet viljakusele (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sarnaselt teiste kesknärvisüsteemi mõjutavate ravimitega võib bupropioon mõjutada tegevuste sooritamist, mis nõuavad kiiret reaktsiooni või motoorseid ja kognitiivseid oskusi. Seetõttu peavad patsiendid olema ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel, kuni nad on kindlad, et ELONTRIL'il puudub ebasoodne mõju nendele tegevustele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt on toodud ravimi kliinilisel kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimete loetelu esinemissageduse ja organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Immuunsüsteemi häired*	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt urtikaaria
	Väga harv	Raskemad ülitundlikkusreaktsioonid, sh angioödeem, düspnoe/bronhospasm ja anafülaktiline šokk  Kirjeldatud on ka artralgiat, müalgiat ja palavikku, millega on kaasnenud lööve ja teised hilist tüüpi ülitundlikkusele viitavad sümptomid. Need sümptomid võivad meenutada seerumtõbe
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Anoreksia
	Aeg-ajalt	Kehakaalu langus
	Väga harv	Vere glükoosisisalduse muutused

Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unetus (vt lõik 4.2)
	Sage	Agiteeritus, ärevus
	Aeg-ajalt	Depressioon (vt lõik 4.4), segasus
	Väga harv	Agressiivsus, vaenulikkus, ärrituvus, rahutus, hallutsinatsioonid, ebatavalised unenäod (sh hirmuunenäod), depersonalisatsioon, meelepetted, paranoidsed mõtted
	Teadmata	Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine***, psühhoos
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Treemor, pearinglus, maitsetundlikkuse muutused
	Aeg-ajalt	Keskendumisraskused
	Harv	Krambid (vt allpool)**
	Väga harv	Düstoonia, ataksia, parkinsonism, koordinatsioonihäired, mäluhäired, paresteesia, minestus
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Tahhükardia
	Väga harv	Palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	Sage	Vererõhu tõus (mõnikord raske), nahaõhetus
	Väga harv	Vasodilatsioon, posturaalne hüpotensioon
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus, seedetrakti häired, sh iiveldus ja oksendamine
	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, ikterus, hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused*	Sage	Lööve, sügelus, higistamine
	Väga harv	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, psoriaasi ägenemine
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Tõmbused
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Sagenenud urineerimine ja/või kusepeetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik, valu rinnus, asteenia

\* Ülitundlikkus võib avalduda nahareaktsioonidena. Vt „Immuunsüsteemi häired” ja „Naha ja nahaaluskoe kahjustused”.

\*\* Krampide esinemissagedus on ligikaudu 0,1% (1/1000). Kõige sagedamini esineb generaliseerunud toonilis-kloonilisi krampe, mis võivad teatud juhtudel põhjustada postiktiaalset segasust või mäluhäireid (vt lõik 4.4).

\*\*\* Bupropioonravi ajal või peatselt pärast ravi lõpetamist on teatatud suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise juhtudest (vt lõik 4.4).

#### 4.9 Üleannustamine

Ägedat mürgistust on kirjeldatud maksimaalset terapeutilist annust 10-kordselt ületavate annuste manustamisel. Lisaks kõrvaltoimete lõigus kirjeldatud toimetele on üleannustamise korral tekkinud ka uimasus, teadvuskadu ja/või EKG muutused nagu erutusjuhtehäired (sh QRS-kompleksi laienemine), südame rütmihäired ja tahhükardia. On registreeritud ka QTc aja pikenemist, aga valdavalt üldises seoses QRS pikenemise ja südame löögisageduse tõusuga. Kuigi enamik patsiente on ägedast mürgistusest täielikult paranenud, on teateid harvadest surmajuhtumitest, kui patsient on manustanud ravimi suure üleannuse.

### Ravi

Üleannustamise korral on soovitatav patsient hospitaliseerida. Jälgida tuleb EKG-d ja elulisi näitajaid. Tagada tuleb vabad hingamisteed, küllaldane oksügenisatsioon ja ventilatsioon. Soovitatav on aktiveeritud söe manustamine. Bupropioonil spetsiifilist antidooti ei ole. Järgnev ravi peab toimuma vastavalt kliinilisele pildile.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Antidepressandid,  
ATC-kood: N06 AX12

#### Toimemehhanism

Bupropioon on katehoolamiinide (noradrenaliini ja dopamiini) neuronaaalse tagasihaarde selektiivne inhibiitor, mis avaldab minimaalset toimet indoolamiinide (serotoniini) tagasihaardele ja ei pärsi kumbagi monoaminooksüdaasi.

Bupropiooni täpne antidepressiivse toimemehhanism ei ole teada. Arvatakse, et seda toimet vahendavad noradrenergilised ja/või dopamiinergilised mehhanismid.

#### Kliiniline efektiivsus

Bupropiooni antidepressiivset toimet uuriti kliinilistes uuringutes, milles osales kokku depressiooni diagnoosiga 1155 ELONTRIL'i ja 1868 WELLBUTRIN SR'i patsienti. Seitse uuringut uurisid ELONTRIL'i tõhusust: 3 viidi läbi Euroopa Liidus annustega kuni 300 mg/päev ja 4 viidi läbi USAs paindliku annustamisega kuni 450 mg/päev. Lisaks, 9 depressiooniuuringut WELLBUTRIN SR'iga loetakse toetavaks põhinedes ELONTRIL'i (kord päevas) ja WELLBUTRIN SR'i (kaks korda päevas) tableti bioekvivalentsusele.

ELONTRIL näitas statistilist paremust võrreldes platseeboga mõõdetuna üldskoori paranemise kaudu Montgomery-Asbergi depressiooni hindamise skaalal (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)) ühes kahest identsest uuringust, mis kasutasid annuseid vahemikus 150-300 mg. Ravivastuse ja remissiooni tasemed olid ELONTRIL'il platseeboga võrreldes samuti statistiliselt oluliselt kõrgemad. Kolmandas uuringus eakate patsientidega ei saavutatud peamisel parameetril - keskmine muutus algväärtusest MADRS skaalal (*Last Observation Carried Forward* analüüsi tulemused) - statistilist paremust võrreldes platseeboga, kuigi statistiliselt olulisi toimeid esines sekundaarses (Observed Case) analüüsis.

Olulist efektiivsust esmase tulemusnäitaja osas oli näha kahes USA ELONTRIL (300-450 mg) uuringus neljast. Kahest positiivsest uuringust üks oli platseebo-kontrollitud depressiooniga patsientide uuring ja teine oli depressiooniga patsientide aktiivse kontrolliga uuring.

Haiguse taastekkimise ennetamise uuringus randomiseeriti patsiendid, kellel esines ravivastus peale 8 nädalast avatud ägedat ravi WELLBUTRIN SR'iga (300 mg/päev), kas WELLBUTRIN SR'ile või platseebole järgnevas 44 nädalaks. WELLBUTRIN SR demonstreeris statistiliselt olulist paremus platseeboga võrreldes ( $P < 0,05$ ) peamise eesmärgi osas. Toime säilimise protsent 44-nädalase topeltpimedat jälgimisperioodi jooksul oli WELLBUTRIN SR'il ja platseebol vastavalt 64% ja 48%.

#### Kliiniline ohutus

Prospektiivsel vaatlusel täheldatud südame kaasasündinud väärarengute osakaal bupropiooni sünnieelse kokkupuutega raseduse esimesel trimestril, oli rahvusvahelise rasedusregistri andmetel 9/675 (1,3%).

Retrospektiivses uuringus ei täheldatud kaasasündinud väärarengute või südame-veresoonkonna väärarengute suuremat esinemissagedust ligikaudu 1000 uuritud lapsel, kelle emad kasutasid raseduse esimesel trimestril bupropiooni, võrreldes teiste antidepressantidega.

Kasutades „Rahvuslikku sünnidefektide vältimise uuringu“ (*National Birth Defects Prevention Study*) retrospektiivse analüüsi andmeid täheldati statistiliselt olulist seost imikutel südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti defektide esinemise ja ema poolt teatatud, raseduse varases staadiumis bupropiooni kasutamise vahel. Mingeid seoseid ei täheldatud ema poolt kasutatud bupropiooni ja muud tüüpi südamedefektide või kõikide kombineeritud südamedefektide kategooriate vahel.

Slone Epidemioloogiakeskuse sünnidefektide uuringu (*Slone Epidemiology Center Birth Defects Study*) andmete edasisel analüüsil ei leitud südame vasaku vatsakese väljavoolu defektide statistiliselt olulist suurenemist, kui ema oli bupropiooni kasutanud. Kuid statistiliselt olulist seost täheldati vatsakeste vaheseina defektide esinemises, kui raseduse esimesel trimestril oli kasutatud ainult bupropiooni.

Võrreldes platseeboga ei täheldatud uuringus tervete vabatahtlikega bupropiooni toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide (450 mg ööpäevas) kliiniliselt olulist toimet QTcF intervallile pärast 14 päevast ravi tasakaalukontsentratsiooni tingimustes.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### **Imendumine**

Toimeainet modifitseeritult vabastavate 300 mg bupropiooni tablettide suukaudsel manustamisel tervetele vabatahtlikele saabus bupropiooni maksimaalne plasmakontsentratsioon (ligikaudu 160 ng/ml) 5 tunni möödudes. Stabiilse plasmakontsentratsiooni korral on hüdroksübupropiooni  $C_{max}$  ja AUC väärtused ligikaudu 3 ja 14 korda suuremad võrreldes bupropiooniga. Treohüdrobupropiooni  $C_{max}$  on stabiilse plasmakontsentratsiooni korral sarnane bupropioonile ning AUC ligikaudu 5 korda suurem, samas kui erütrohüdrobupropiooni plasmakontsentratsioonid on võrreldavad bupropiooniga. Hüdroksübupropiooni maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 7 tunni jooksul ning treohüdrobupropiooni ja erütrohüdrobupropiooni maksimaalne plasmakontsentratsioon 8 tunni jooksul. Bupropiooni ja tema aktiivsete metaboliitide hüdroksübupropiooni ja treohüdrobupropiooni AUC ja  $C_{max}$  väärtused suurenevad 50...200 mg annuste manustamisel annusest sõltuvalt. Kroonilise annustamise korral suurenevad väärtused proportsionaalselt vahemikus 300...450 mg päevas.

Bupropiooni biosaadavus ei ole teada; uriiniga eritumise andmed aga viitavad, et vähemalt 87% bupropiooni annusest imendub.

Toit ei mõjuta oluliselt toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettide bupropiooni imendumist.

### **Jaotumine**

Bupropioon jaotub organismis ulatuslikult; jaotusruumala on ligikaudu 2000 l.

Bupropioon, hüdroksübupropioon ja treohüdrobupropioon seonduvad plasmavalkudega mõõdukalt, vastavalt 84%, 77% ja 42% ulatuses. Metaboliidi treohüdrobupropiooni seonduvus plasmavalkudega on bupropiooniga võrreldes poole väiksem.

Bupropioon ja tema aktiivsed metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsed näitavad, et bupropioon ja tema aktiivsed metaboliidid läbivad hematoentsefaalbarjääri ja platsentat.

Positronemissioonitorograafia uuringud tervetel vabatahtlikel näitavad, et bupropioon seondub kesknärvisüsteemis striatumi dopamiini transporteritega (annuse 150 mg kaks korda päevas korral ligikaudu 25%).

### **Biotransformatsioon**

Bupropioon metaboliseerub inimorganismis ulatuslikult. Plasmas on kindlaks tehtud kolm farmakoloogiliselt aktiivset metaboliiti: hüdroksübupropioon ning aminoalkohol-isomeerid treohüdrobupropioon ja erütrohüdrobupropioon. Nendel metaboliitidel võib olla kliiniline tähtsus, kuna nende plasmakontsentratsioonid on sama suured või suuremad kui bupropiooni kontsentratsioon. Aktiivsed metaboliidid metaboliseeruvad edasi inaktiivseteks metaboliitideks (millest mõningaid ei ole täielikult iseloomustatud, kuid tegemist võib olla konjugaatidega) ja erituvad organismist uriiniga.

*In vitro* uuringud näitavad, et bupropioon metaboliseerub põhiliseks aktiivseks metaboliidiks hüdroksübupropiooniks valdavalt CYP2B6 kaudu, samal ajal kui CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 ja 2E1 isoensüümidel on vähemtähtis roll. Treohüdrobupropioon moodustub karbonüülreduktsiooni käigus, kuid tsütokroom P450 isoensüümid ei osale (vt lõik 4.5).

Tsütokroom P450 inhibeerimist treohüdrobupropiooni ja erütrohüdrobupropiooni poolt ei ole uuritud.

Bupropioon ja hüdroksübupropioon on mõlemad CYP2D6 isoensüümi inhibiitorid; nende  $K_i$  väärtused on vastavalt 21 ja 13,3  $\mu\text{M}$  (vt lõik 4.5).

Katseloomadel on näidatud, et bupropioon indutseerib subkroonilise manustamise korral iseenda metabolismi. Inimestel (tervetel vabatahtlikel ja 10...45 päeva jooksul soovitatud annustes bupropioonvesinikkloriidi saavatel patsientidel) ei ole bupropiooni ega hüdroksübupropiooni ensüüme indutseerivat toimet täheldatud.

### **Eritumine**

200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropiooni suukaudsel manustamisel inimestele leiti 87% radioaktiivselt märgistatud annusest uriinist ja 10% roojast. Muutumatu kujul eritunud bupropiooni kogus oli vaid 0,5%, mis on kooskõlas bupropiooni ulatusliku metabolismiga. Alla 10%  $^{14}\text{C}$ -märgistatud annusest eritus uriiniga aktiivsete metaboliitidena.

Bupropioonvesinikkloriidi suukaudse manustamise järgselt on keskmine kliirens ligikaudu 200 l/h ning bupropiooni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 20 tundi.

Hüdroksübupropiooni eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 20 tundi. Treohüdrobupropiooni ja erütrohüdrobupropiooni eliminatsiooni poolväärtusajad on pikemad (vastavalt 37 ja 33 tundi) ning püsikontsentratsiooni faasi AUC väärtused on vastavalt 8 ja 1,6 korda suuremad kui bupropioonil. Nii bupropiooni kui tema metaboliitide püsikontsentratsioon saabub 8 päevaga.

Toimeainet modifitseeritult vabastava tableti lahustumatu kest ei pruugi seedetrakti läbides muunduda ja eritub seetõttu roojaga.

### **Patsientide erigrupid:**

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel võib bupropiooni ja selle peamiste aktiivsete metaboliitide eliminatsioon väheneda. Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidelt või mõõduka kuni raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidelt saadud piiratud andmed näitavad, et bupropiooni ja/või selle metaboliitide ekspositsioon on suurenenud (vt lõik 4.4).

#### Maksakahjustusega patsiendid

Bupropiooni ja tema aktiivsete metaboliitide farmakokineetilised näitajad ei erinenud statistiliselt olulisel määral kerge ja mõõduka maksatsirroosiga patsientidel ning tervetel vabatahtlikel. Samas ilmnisid suuremad farmakokineetilised erinevused patsientide vahel (vt lõik 4.4). Raske maksatsirroosiga patsientidel olid bupropiooni  $C_{max}$  ja AUC oluliselt suuremad ( $C_{max}$  erinevus keskmiselt 70% ja AUC erinevus 3-kordne) ja varieeruvad kui tervetel vabatahtlikel. Samuti oli pikem keskmine poolväärtusaeg (ligikaudu 40%). Hüdroksübupropiooni keskmine  $C_{max}$  oli väiksem (ligikaudu 70%), keskmine AUC suurem (ligikaudu 30%), keskmine  $T_{max}$  saabus hiljem (ligikaudu 20 tundi) ja keskmised poolväärtusajad olid pikemad (ligikaudu 4 korda) kui tervetel vabatahtlikel. Treohüdrobupropiooni ja erütrohüdrobupropiooni keskmine  $C_{max}$  oli väiksem (ligikaudu 30%), keskmine AUC suurem (ligikaudu 50%), keskmine  $T_{max}$  saabus hiljem (ligikaudu 20 tundi) ja keskmine poolväärtusaeg oli pikem (ligikaudu 2 korda) kui tervetel vabatahtlikel (vt lõik 4.3).

#### Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel läbiviidud farmakokineetilised uuringud on andnud erinevaid tulemusi. Ühekordsel manustamisel põhinevas uuringus leiti, et bupropiooni ja tema metaboliitide farmakokineetika eakatel ei erine noorte täiskasvanute omast. Teises farmakokineetika uuringus, kus uuriti nii ühekordset kui korduvat manustamist, leiti, et eakatel patsientidel võib suurema tõenäosusega esineda bupropiooni ja tema metaboliitide kumuleerumist organismis. Kliinilise kasutamise käigus ei ole ravimi talutavuse osas eakate patsientide ja noorte täiskasvanute vahel erinevusi ilmnunud. Siiski ei saa välistada eakate patsientide mõnevõrra suuremat tundlikkust ravimi suhtes (vt lõik 4.4).

#### **Bupropiooni vabanemine preparaadist *in vitro* alkoholi toimetel**

*In vitro* uuringud näitasid, et alkoholi suure kontsentratsiooni (kuni 40%) juures vabaneb bupropioon toimeainet modifitseeritult vabastavast preparaadist kiiremini (2 tunni pärast on lahustunud kuni 20%) (vt lõik 4.5).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Reproduktsoonitoksilisuse uuringus rottidega, kus kasutati inimesele maksimaalselt soovitatud annustega võrdseid annuseid (lähtudes süsteemse ekspositsiooni andmetest), ei täheldatud kahjulikke toimeid fertiilsusele, tiinusele ega loote arengule. Reproduktsoonitoksilisuse uuringus küülikutega, kus kasutati inimesele maksimaalselt soovitatud annuseid 7 korda ületavaid annuseid, lähtudes annustamisest  $mg/m^2$  kohta (süsteemse ekspositsiooni kohta andmed puuduvad), täheldati vaid kergelt suurenenud skeletimuutuste (lisa-roide tavaliste anatoomiliste muutuste suurem esinemus ning varbalülide hilistunud luustumine) esinemissagedust. Lisaks täheldati emasloomale toksilistes annustes küülikutel loote kaalu vähenemist.

Loomkatsetes on bupropiooni inimestele soovitatud terapeutilistest annustest mitmeid kordi suuremate annuste manustamine põhjustanud muuhulgas järgmisi annusest sõltuvaid sümptomeid: ataksia ja krampid rottidel, üldine nõrkus, värisemine ja oksendamine koertel ning suurenenud suremus mõlemal loomaliigil. Ensüümide induktsiooni tõttu loomadel (kuid mitte inimestel) olid süsteemsed ekspositsioonid loomadel sarnased süsteemsete ekspositsioonidega maksimaalse soovitatava annusega ravitud inimestel.

Katseloomade maksas esines küll muutusi, kuid need peegeldavad maksaensüümide indutseerija toimet. Soovitatud annuste kasutamisel inimestel ei indutseeri bupropioon iseenda metabolismi. See näitab, et laboriloomadel täheldatud maksamuutustel on vaid vähene tähtsus bupropiooniga seotud riskide hindamisel.

Genotoksilisuse andmed näitavad, et bupropioon on nõrk bakteriaalne mutageen, kuid mitte imetajatele ning ei ole seetõttu inimesele genotoksiline. Hiirte ja rottidega läbiviidud uuringud kinnitavad kartsinogeense toime puudumist nendel loomaliikidel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Polüvinüülalkohol

Glütserüüldibehenaat

*Tableti kate:*

Esimene kate:

Etüülselluloos

Povidoon K-90

Makrogool 1450

Teine kate:

Makrogool 1450

Metakrüülhappe etüülakrülaat kopolümeeri dispersioon (Eudragit L30 D-55)

Ränidioksiid

Trietüülsitraat

*Trükitint:*

Must trükitint (Opacode S-1-17823)

Opacode S-1-17823: ~45% šellaki lahus (20% esterfitseeritud), must raudoksiid (E172), ammooniumhüdrokksiid 28%.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

18 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged läbipaistmatud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) purgid, mis sisaldavad sütt/silikageeli sisaldavat kuivatusaine kotikest ja on suletud tihendmembraani sisaldava lastekindla korgiga.

Pakendi suurused: 7, 30 ja 90 (3 x 30) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex TW8 9GS  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

ELONTRIL, 150 mg: 534007  
ELONTRIL, 300 mg: 533907

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.02.2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud septembris 2013**