

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nordobux 150 mg tablete s prirejenim sproščanjem

Nordobux 300 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 150 mg bupropionijevega klorida.

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 300 mg bupropionijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

150 mg tableta: bela do blede rumena, okrogla, bikonveksna tableta (s premerom približno 7,5 mm), brez natisnjenih oznak na obeh straneh.

300 mg tableta: bela do blede rumena bikonveksna tableta (s premerom približno 10 mm), ki ima na eni strani odtisnjeno oznako "A 152", druga stran pa je brez oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nordobux je indicirano za zdravljenje velikih depresivnih epizod.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete Nordobux je treba pogoltiti cele. Tablet se ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti, saj to lahko poveča tveganje za neželene učinke, vključno z epileptičnimi napadi.

Tablete Nordobux se lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Uporaba pri odraslih

Priporočeni začetni odmerek je 150 mg enkrat na dan. V kliničnih študijah optimalni odmerek ni bil določen. Če po 4 tednih zdravljenja z odmerkom 150 mg ni izboljšanja, se odmerek lahko poveča na 300 mg enkrat na dan. Med zaporednima odmerkoma mora miniti najmanj 24 ur.

Začetek delovanja bupropiona so opazili 14 dni po začetku zdravljenja. Tako kot pri vseh antidepresivih se lahko tudi pri zdravilu Nordobux polni antidepresivni učinek pokaže šele po večjih tednih zdravljenja.

Bolnike z depresijo je treba zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da se zagotovi odsotnost simptomov.

Zelo pogost, a navadno prehodni neželeni učinek je nespečnost. Nespečnosti se je mogoče izogniti tako, da bolnik zdravila ne vzame pred spanjem (pod pogojem, da je med odmerki vsaj 24 ur).

Pediatrična populacija

Pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila Nordobux ni indicirana (glejte poglavje 4.4). Varnost in učinkovitost zdravila Nordobux pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani.

Starejši

Pri starostnikih se je učinkovitost izkazala za nezanesljivo. V kliničnem preskušanju je bil pri starostnikih uporabljen enak režim odmerjanja kot pri odraslih (glejte Uporaba pri odraslih). Večje občutljivosti posameznih starejših oseb ni mogoče izključiti.

Uporaba pri bolnikih z jetrno insuficienco

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravilo Nordobux uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro je zaradi večje variabilnosti farmakokinetike priporočeni odmerek 150 mg enkrat na dan.

Uporaba pri bolnikih z ledvično insuficienco

Priporočeni odmerek pri teh bolnikih je 150 mg enkrat na dan, saj se bupropion in njegovi aktivni presnovki lahko pri tovrstnih bolnikih kopičijo v večjem obsegu od običajnega (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja

Med kliničnimi študijami zdravila Nordobux odtegnitvenih reakcij sicer niso opazili (ocenjeno bolj na podlagi spontano prijavljenih dogodkov kot pa ocenjevalnih lestvic), vendar pa se priporoča postopno opuščanje zdravljenja. Bupropion je selektivni zaviralec nevronskega prevzema kateholaminov in poslabšanja bolezenskih znakov (rebound učinek) ali odtegnitvenih reakcij ni mogoče izključiti.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Nordobux je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na bupropion ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Nordobux je kontraindicirano pri bolnikih, ki jemljejo katerokoli drugo zdravilo, ki vsebuje bupropion, saj je pojavnost epileptičnih napadov odvisna od odmerka. S tem se prepreči tudi preveliko odmerjanje.

Zdravilo Nordobux je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli epileptične napade.

Zdravilo Nordobux je kontraindicirano pri bolnikih, ki imajo tumor centralnega živčnega sistema.

Zdravilo Nordobux je kontraindicirano pri bolnikih, pri katerih obstaja možnost, da bi kadarkoli med zdravljenjem nenadoma opustili čezmerno pitje alkohola oziroma nenadoma opustili zdravljenje s katerimkoli zdravilom, pri katerem obstaja znano tveganje za pojav epileptičnih napadov ob opustitvi zdravljenja (še posebej benzodiazepini in benzodiazepinom sorodna zdravila).

Uporaba zdravila Nordobux je kontraindicirana pri bolnikih s hudo jetrno cirozo.

Zdravilo Nordobux je kontraindicirano pri bolnikih s trenutno ali predhodno diagnozo bulimije ali nervozne anoreksije.

Kontraindicirana je sočasna uporaba zdravila Nordobux in zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralci MAO). Med prekinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja z zdravilom Nordobux mora miniti najmanj 14 dni. Za reverzibilne zaviralce MAO zadostuje 24-urno obdobje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Epileptični napadi

Ker je pri bupropionu tveganje za pojav epileptičnih napadov odvisno od odmerka, se priporočenega odmerka bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem ne sme preseči. V kliničnih preskušanjih je bila pri uporabi odmerkov do 450 mg/dan bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem celotna pojavnost epileptičnih napadov približno 0,1-odstotna.

Tveganje za pojav epileptičnih napadov med uporabo zdravila Nordobux je večje, če pri bolniku obstajajo predispozicijski dejavniki, ki znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov. Pri bolnikih z enim ali več predispozicijskih dejavnikov, ki znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov, je zato treba zdravilo Nordobux uporabljati previdno.

Pri vseh bolnikih je treba oceniti možnost obstoja predispozicijskih dejavnikov, ki vključujejo:

- sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, za katera je znano, da znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov (npr. antipsihotiki, antidepresivi, antimalariki, tramadol, teofilin, sistemski steroidi, kinoloni in sedativni antihistaminiki),
- zloraba alkohola (glejte tudi poglavje 4.3),
- poškodba glave v anamnezi,
- sladkorna bolezen, zdravljena s hipoglikemiki ali z insulinom,
- uporaba spodbujevalcev ali zaviralcev apetita.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Nordobux pri bolniku pojavijo epileptični napadi, je zdravljenje treba prekiniti. V takih primerih ponovne uporabe zdravila ne priporočamo.

Interakcije (glejte poglavje 4.5)

Zaradi farmakokinetičnih interakcij se lahko spremenijo vrednosti bupropiona ali njegovih presnovkov v plazmi. S tem se lahko poveča možnost za pojav neželenih učinkov (npr. suha usta, nespečnost, epileptični napadi). Če bolnik jemlje bupropion sočasno z zdravili, ki lahko inducirajo ali zavirajo njegovo presnovo, je potrebna previdnost.

Bupropion zavira presnovo s citokromom P450 2D6. Pri sočasni uporabi zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo tega encima, svetujemo previdnost.

Iz literature je znano, da lahko zdravila, ki inhibirajo CYP2D6, vodijo do zmanjšanih koncentracij endoksifena, ki je aktivni presnovek tamoksifena. Zato se je med zdravljenjem s tamoksifenom, kadarkoli je to mogoče, treba izogibati uporabi bupropiona, ki je inhibitor CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Nevropsihiatrija

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresijo spremlja večje tveganje za samomorilne misli, samopoškodovanje in samomor (dogodki, povezani s samomorom). Tveganje traja, dokler ne pride do pomembne remisije. Stanje se lahko izboljša šele po prvih nekaj tednih zdravljenja ali še pozneje, zato morate bolnike do izboljšanja natančno spremljati. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor poveča v zgodnjih fazah okrevanja.

Tveganje za samomorilne misli oz. poskus samomora je večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja močno izraženo samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike morate med zdravljenjem natančno spremljati. Metaanaliza s placebom kontroliranih kliničnih študij antidepresivnih zdravil pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da je pri bolnikih mlajših od 25 let tveganje samomorilnega vedenja med uporabo antidepresivov večje kot med uporabo placeba.

Med zdravljenjem z zdravilom morate bolnike natančno spremljati. To še posebej velja za bolnike z velikim tveganjem ter zlasti zgodaj med zdravljenjem ali po spremembi odmerka. Bolnike (in tiste, ki zanje skrbijo) opozorite, naj bodo pozorni na morebitno klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali samomorilne misli ter na nenavadne spremembe vedenja; če se ti simptomi pojavijo, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zavedati se je treba, da je pojav nekaterih nevropsihiatričnih simptomov lahko povezan z osnovnim bolezenskim stanjem ali pa s farmakoterapijo (glejte Nevropsihiatrični simptomi, vključno z manijo in bipolarno motnjo, spodaj; glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo samomorilne misli/vedenje, je treba razmisliti o spremembi terapevtske sheme, vključno z možnostjo ukinitve zdravila, še posebej, če so ti simptomi hudi, nastopijo nenadoma ali pa jih bolnik sprva ni imel.

Nevropsihiatrični simptomi, vključno z manijo in bipolarno motnjo

Poročali so o nevropsihiatričnih simptomih (glejte poglavje 4.8). Še posebej je bila opažena psihotična in manična simptomatika, v glavnem pri bolnikih z znanimi psihiatričnimi obolenji v preteklosti. Velika depresivna epizoda je lahko tudi uvodna manifestacija bipolarnе motnje. Splošno prepričanje (brez dokazov iz nadzorovanih preskušanj) je, da se pri bolnikih s tveganjem za bipolarno motnjo pri zdravljenju takšne epizode samo z antidepresivom lahko poveča verjetnost razvoja mešane/manične epizode. Omejeni klinični podatki o uporabi bupropiona v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z anamnezo bipolarnе motnje kažejo majhen delež prehodov v manijo. Pred uvedbo zdravljenja z antidepresivom je treba bolnike ustrezno pregledati in presoditi, če obstaja tveganje za bipolarno motnjo. Pregled mora vključevati podrobno psihiatrično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo samomorov, bipolarnе motnje in depresije.

Podatki, pridobljeni pri živalih, kažejo, da obstaja možnost zlorabe. Študije o nagnjenosti k zlorabi zdravila pri ljudeh in obsežne klinične izkušnje pa kažejo, da je možnost zlorabe bupropiona majhna.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z elektrokonvulzivnim zdravljenjem, so klinične izkušnje z bupropionom omejene. Pri bolnikih, ki se zdravijo z elektrokonvulzivnim zdravljenjem, je pri sočasnem zdravljenju z bupropionom potrebna previdnost.

Preobčutljivost

Če se med zdravljenjem z zdravilom Nordobux pri bolniku pojavijo preobčutljivostne reakcije, je zdravljenje treba nemudoma prekiniti. Zdravniki se morajo zavedati, da se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nordobux simptomi lahko še poslabšajo ali celo ponovno pojavijo, zato morajo poskrbeti za ustrezno simptomatsko zdravljenje, ki mora trajati dovolj dolgo (vsaj en teden). Simptomi tipično vključujejo kožni izpuščaj, srbenje, urtikarijo ali bolečine v prsih, hujše reakcije pa lahko vključujejo angioedem, dispnejo/bronhospazem, anafilaktični šok, multiformni eritem ali Stevens-Johnsonov sindrom. V povezavi s kožnim izpuščajem in drugimi simptomi, ki so nakazovali pozno preobčutljivost, so poročali tudi o artralgiji, mialgiji in zvišani telesni temperaturi (glejte poglavje 4.8). Po prekinitvi uporabe bupropiona in uvedbi zdravljenja z antihistaminiki ali s kortikosteroidi so se simptomi pri večini bolnikov omilili in sčasoma izzveneli.

Bolezni srca in ožilja

Pri bolnikih s kardiovaskularno boleznijo so klinične izkušnje z uporabo bupropiona za zdravljenje depresije omejene. Pri tovrstnih bolnikih je treba zdravilo uporabljati previdno. V študijah opuščanja kajenja so bolniki z ishemično kardiovaskularno boleznijo bupropion na splošno dobro prenašali (glejte poglavje 5.1).

Krvni tlak

Dokazano je bilo, da bupropion pri nedepresivnih bolnikih s hipertenzijo 1. stopnje, krvnega tlaka pomembneje ne poveča. Vendar pa so pri bolnikih med klinično uporabo bupropiona poročali o pojavu hipertenzije, ki je bila v nekaterih primerih huda (glejte poglavje 4.8), in je terjala akutno

zdravljenje. O takšnih primerih so poročali tako pri bolnikih, ki so predhodno že imeli hipertenzijo kot pri bolnikih, ki je niso imeli.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Nordobux je treba izmeriti vrednost krvnega tlaka in ga nato med zdravljenjem redno spremljati, še posebej pri bolnikih s hipertenzijo pred začetkom zdravljenja. Če se med zdravljenjem z zdravilom Nordobux vrednost krvnega tlaka klinično pomembno poviša, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Pri sočasni uporabi bupropiona in nikotinskega transdermalnega sistema se krvni tlak lahko zviša.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija - Pri otrocih in mladostnikih z veliko depresivno motnjo in z drugimi psihiatričnimi motnjami je zdravljenje z antidepresivi povezano z večjim tveganjem za samomorilno razmišljanje in vedenje.

Bolniki z okvaro jeter – Bupropion se v jetrih obsežno presnavlja do aktivnih presnovkov, ti pa se nato presnavljajo še naprej. V primerjavi z zdravimi prostovoljci pri bolnikih z blago do zmerno jetrno cirozo niso opazili statistično pomembnih razlik v farmakokinetiki bupropiona, vendar pa so vrednosti bupropiona v plazmi pri posameznih bolnikih veliko bolj variirale. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Nordobux (glejte poglavje 4.2).

Vse bolnike z okvaro jeter je treba skrbno nadzirati glede pojava možnih neželenih učinkov (npr. nespečnost, suha usta, epileptični napadi), ki lahko kažejo na povečane koncentracije učinkovine ali njenih presnovkov.

Bolniki z okvaro ledvic – Bupropion se v glavnem izloča z urinom v obliki presnovkov. Zato se pri bolnikih z okvaro ledvic bupropion in njegovi aktivni presnovki lahko kopičijo v obsegu, večjem od običajnega. Bolnike je treba skrbno spremljati glede pojava možnih neželenih učinkov (npr. nespečnost, suha usta, epileptični napadi), ki lahko kažejo na povečane koncentracije učinkovine ali njenih presnovkov (glejte poglavje 4.2).

Starejši - Pri starostnikih so dokazali enako učinkovitost kot pri odraslih. V klinični študiji so imeli starostniki enak režim odmerjanja kot odrasli (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri nekaterih starejših posameznikih ni mogoče izključiti večje občutljivosti.

Vpliv na preiskave urina

Zaradi podobnosti v kemični zgradbi z amfetaminom lahko bupropion vpliva na rezultate nekaterih hitrih presejalnih testov urina in povzroči lažno pozitivne izvide, zlasti za amfetamine. Pozitiven izvid je treba po navadi potrditi z bolj specifično metodo.

Neustrezni načini dajanja

Zdravilo Nordobux je namenjeno samo za peroralno uporabo. Poročali so o vdihavanju zdrobljenih tablet ali injiciranju raztopljenega bupropiona, kar lahko povzroči takojšnje sproščanje učinkovine, hitrejšo absorpcijo in morebitno preveliko odmerjanje. Poročali so o epileptičnih napadih in/ali smrtih primerih, kadar je bil bupropion apliciran intra nasalno ali s parenteralno injekcijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker tudi zaviralci monoaminooksidaz A in B stopnjujejo kateholaminergični mehanizem, sicer z drugačnim mehanizmom kot bupropion, je sočasna uporaba zdravila Nordobux in zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralci MAO) kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi je možnost za pojav neželenih učinkov večja. Med prekinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja z zdravilom Nordobux mora miniti najmanj 14 dni. Za reverzibilne zaviralce MAO zadostuje 24-urno obdobje.

Učinek bupropiona na druga zdravila

Čeprav se ne presnavljata z izoencimom CYP2D6, bupropion in njegov glavni presnovek hidroksibupropion zavirata presnovno pot preko CYP2D6. Sočasna uporaba bupropiona in dezipramina je pri zdravih prostovoljcih, za katere je bila znano obsežno presnavljanje z izoencimom CYP2D6, imela za posledico znatno (2- do 5-kratno) povečanje C_{max} in AUC dezipramina. Zaviralni učinek na CYP2D6 je bil prisoten še najmanj 7 dni po uporabi zadnjega odmerka bupropiona.

Sočasno zdravljenje z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki se prvenstveno presnavljajo s CYP2D6, je treba uvesti v spodnjem delu odmernega intervala. Med ta zdravila spadajo nekateri antidepresivi (npr. dezipramin, imipramin), antipsihotiki (npr. risperidon, tioridazin), zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. metoprolol), selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI) in antiaritmiki skupine IC (npr. propafenon, flekainid). Če se bolnik s tovrstnimi zdravili že zdravi in se mu predpiše še zdravilo Nordobux, je treba razmisliti o potrebi po zmanjšanju odmerka prvotnega zdravila. V takšnih primerih je treba pričakovane koristi zdravljenja z zdravilom Nordobux skrbno primerjati z možnimi tveganji.

Učinkovine, pri katerih je za doseg učinkovitosti potrebna predhodna aktivacija s CYP2D6 (npr. tamoksifen), so lahko manj učinkovite, kadar se uporabljajo sočasno z inhibitorji CYP2D6, kot je bupropion (glejte poglavje 4.4).

Citalopram (SSRI) se sicer primarno ne presnavlja s CYP2D6, vendar pa je v eni študiji bupropion povečal vrednosti C_{max} in AUC citaloprama, in sicer C_{max} za 30 %, AUC pa za 40 %.

Pri sočasni uporabi digoksina in bupropiona se lahko zmanjšajo ravni digoksina. Pri zdravih prostovoljcih v navzkrižni študiji se je $AUC_{0-24\text{ h}}$ digoksina zmanjšala, ledvični očistek pa se je povečal. Zdravniki se morajo zavedati, da se pri prekinitvi bupropiona lahko ravni digoksina zvišajo in da je treba bolnike spremljati glede morebitne toksičnosti digoksina.

Učinek drugih zdravil na bupropion

Bupropion se do svojega glavnega presnovka hidroksibupropiona presnavlja predvsem s citokromom P450 CYP2B6 (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko vplivajo na presnovo bupropiona preko izoencima CYP2B6 (npr. substrati za CYP2B6: ciklofosfamid, ifosfamid, in zaviralci CYP2B6: orfenadrin, tiklopidin, klopidoogrel), se lahko plazemske vrednosti bupropiona povečajo, plazemske vrednosti aktivnega presnovka hidroksibupropiona pa zmanjšajo. Klinične posledice inhibicije presnove bupropiona preko encima CYP2B6 in posledične spremembe razmerja med bupropionom in hidroksibupropionom trenutno niso znane.

Ker je presnova bupropiona obsežna, svetujemo previdnost pri sočasnem predpisovanju bupropiona in zdravil, za katera je znano, da presnovo inducirajo (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenz) ali zavirajo (npr. valproat), saj lahko vplivajo na klinično učinkovitost in varnost.

V nizu kliničnih študij na zdravih prostovoljcih, je ritonavir (100 mg dvakrat na dan ali 600 mg dvakrat na dan) ali ritonavir 100 mg v kombinaciji z lopinavirjem 400 mg dvakrat na dan zmanjšal izpostavljenost bupropionu ter njegovim glavnim presnovkom v odvisnosti od odmerka za približno 20 do 80% (glejte poglavje 5.2). Podobno efavirenz 600 mg enkrat na dan v dveh tednih zmanjša izpostavljenost bupropionu za približno 55% pri zdravih prostovoljcih. Klinične posledice zmanjšane izpostavljenosti niso jasne, vendar lahko vključujejo zmanjšano učinkovitost zdravljenja velike depresije. Bolniki, ki prejemajo katerokoli od teh zdravil sočasno s bupropionom, bi tako potrebovali povečan odmerek bupropiona, toda največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme biti prekoračen.

Drugi podatki o interakcijah

Pri predpisovanju zdravila Nordobux bolnikom, ki se zdravijo bodisi z levodopo bodisi z amantadinom, je potrebna previdnost. Omejeni klinični podatki kažejo, da je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z bupropionom in levodopo ali amantadinom, pojavnost neželenih učinkov (npr. navzea, bruhanje in nevropsihiatrični dogodki – glejte poglavje 4.8) večja.

Klinični podatki sicer ne kažejo na farmakokinetične interakcije med bupropionom in alkoholom, vendar pa so pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z bupropionom uživali alkohol, v redkih primerih poročali o pojavu neželenih nevropsihiatričnih dogodkov ali o zmanjšani toleranci za alkohol. Med zdravljenjem z zdravilom Nordobux mora biti uživanje alkohola minimalno oziroma se mu je treba povsem odpovedati.

Farmakokinetične študije z bupropionom in sočasno uporabo benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi *in vitro* presnovnih poti, ni osnove za tovrstno interakcijo. Pri zdravih prostovoljcih je bila pri sočasni uporabi bupropiona in diazepamoma sedacija manjša kot pri uporabi diazepamoma samega.

Uporaba bupropiona v kombinaciji z antidepresivi (razen z dizipraminom in s citalopramom), benzodiazepini (razen z diazepamom) ali nevroleptiki ni bila sistematično ovrednotena. Omejene so tudi klinične izkušnje s šentjanževko.

Pri sočasni uporabi zdravila Nordobux in nikotinskega transdermalnega sistema (NTS) se lahko poveča krvni tlak.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije izidov nosečnosti so po izpostavljenosti matere bupropionu v prvem trimesečju pokazale povezanost z večjim tveganjem za določene prirojene kardiovaskularne malformacije, specifično za defekte prekatnega pretina in defekte iztočnega trakta srca. Ti izsledki se med študijami razhajajo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3). Zdravila Nordobux se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z bupropionom in alternativno zdravljenje ni možno.

Dojenje

Bupropion in njegovi presnovki se izločajo z materinim mlekom. Pri sprejetju odločitve bodisi o prenehanju dojenja ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bupropion Lek, se mora upoštevati korist dojenja za novorojenčka/dojenčka in korist zdravljenja z zdravilom Nordobux za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu bupropiona na plodnost pri človeku ni. Reprodukcijska študija na podganah ni dala dokazov o okvari plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tako kot druga zdravila, ki delujejo na CŽS, lahko tudi bupropion vpliva na sposobnost za dejavnosti, ki zahtevajo presojo ali motorične in kognitivne zmožnosti. Bolniki morajo biti glede vožnje in upravljanja strojev previdni, dokler niso povsem prepričani, da zdravilo Nordobux ni zmanjšalo njihove sposobnosti za tovrstne dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

V spodnjem seznamu so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili med klinično uporabo. Razvrščeni so glede na pogostnost in organski sistem.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana pogostnost	anemija, levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivostne reakcije kot je urtikarija
	zelo redki	hujše preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, dispnejo/bronhospazmom in anafilaktičnim šokom. V povezavi z izpuščajem in drugimi simptomi, ki so nakazovali pozno preobčutljivost, so poročali tudi o artralgiji, mialgiji in zvišani telesni temperaturi. Ti simptomi lahko spominjajo na serumsko bolezen.
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija
	občasni	hujšanje
	zelo redki	motnje glukoze v krvi
	neznana pogostnost	hiponatriemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost (glejte poglavje 4.2)
	pogosti	agitacija, anksioznost
	občasni	depresija (glejte poglavje 4.4), zmedenost
	zelo redki	agresija, sovražnost, razdražljivost, nemir, halucinacije, nenormalne sanje, vključno z nočnimi morami, depersonalizacija, blodnje, paranoidne ideje
	neznana pogostnost	samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje***, psihoza
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	tremor, omotica, motnje okušanja
	občasni	motnje koncentracije
	redki	epileptični napadi (glejte spodaj)**
	zelo redki	distonija, ataksija, parkinsonizem, nekoordiniranost gibov, okvara spomina, parestezija, sinkopa
Očesne bolezni	pogosti	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	tinitus
Srčne bolezni	občasni	tahikardija
	zelo redki	palpitacije
Žilne bolezni	pogosti	zvišan krvni tlak (včasih močno), rdečica
	zelo redki	vazodilatacija, ortostatska hipotenzija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	suha usta, prebavne motnje, vključno z navzeo in bruhanjem
	pogosti	bolečine v trebuhu, obstipacija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	zvišanje jetrnih encimov, zlatenica, hepatitis
Bolezni kože in podkožja*	pogosti	izpuščaj, srbenje, znojenje

	zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, poslabšanje psoriaze
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	trzanje
Bolezni sečil	zelo redki	pogostejše uriniranje in/ali zastoj urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	zvišana telesna temperatura, bolečine v prsih, astenija

* Preobčutljivost se lahko kaže s kožnimi reakcijami. Glejte "Bolezni imunskega sistema" in "Bolezni kože in podkožja".

** Pojavnost epileptičnih napadov je približno 0,1-odstotna (1/1.000). Najpogostejša vrsta epileptičnih napadov so generalizirani tonično-klonični napadi. Posledica te vrste napadov je v nekaterih primerih lahko postiktalna zmedenost ali okvara spomina (glejte poglavje 4.4).

*** Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z bupropionom so opisani primeri samomorilnega razmišljanja in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnemnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o akutnem zaužitju odmerkov, ki so za 10-krat presegali največji terapevtski odmerek. Razen dogodkov, ki so navedeni kot neželeni učinki, so se pri prevelikem odmerjanju pojavili še dodatni simptomi, vključno z zaspanostjo, izgubo zavesti in/ali elektrokardiografskimi (EKG) spremembami, kot so motnje prevajanja (vključno s podaljšanjem kompleksa QRS), aritmije in tahikardija. Poročali so tudi o podaljšanju intervala QTc, ki pa se je običajno pojavil skupaj s podaljšanjem kompleksa QRS in zvišano srčno frekvenco. Večina bolnikov je sicer okrevala brez posledic, vendar pa so pri bolnikih po zaužitju veliko prevelikih odmerkov poročali tudi o redkih primerih smrtnih izidov.

Zdravljenje: V primeru prevelikega odmerjanja svetujemo sprejem v bolnišnico. Spremljati je treba EKG in vitalne znake.

Zagotoviti je treba ustrezno prehodnost dihalnih poti ter ustrezno oksigenacijo in ventilacijo. Priporočamo uporabo aktivnega oglja. Specifičen antidot za bupropion ni znan. Nadaljnje ravnanje je odvisno od kliničnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi, ATC oznaka: N06AX12

Mehanizem delovanja

Bupropion je selektivni zaviralec nevronskega prevzema kateholaminov (noradrenalina in dopamina). Ima minimalen učinek na prevzem indolaminov (serotonin) in ne zavira nobene od monoaminooksidaz.

Mehanizem antidepresivnega delovanja bupropiona ni znan. To delovanje je domnevno povezano z noradrenergičnimi in/ali dopaminergičnimi mehanizmi.

Klinična učinkovitost

Antidepresivno delovanje bupropiona so raziskali v kliničnem programu pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, in sicer pri 1155 bolnikih, ki so jemali bupropion XR, in 1868 bolnikih, ki so jemali bupropion SR. Sedem od teh študij je raziskalo učinkovitost bupropiona XR: 3 so bile izvedene v EU z odmerki do 300 mg/dan, 4 pa v ZDA s prilagodljivim razponom odmerjanja do 450 mg/dan. Zaradi bioekvivalentnosti tablet bupropion XR (enkrat na dan) in SR (dvakrat na dan) velja poleg tega za podporne 9 študij z bupropionom SR pri veliki depresivni motnji.

V 1 od 2 identičnih študij z odmerki od 150 do 300 mg je bil bupropion XR statistično superioren nad placebom, kar zadeva izboljšanje, merjeno s skupnim seštevkom po lestvici MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). Tudi deleža odziva in remisij sta bila z bupropionom XR statistično značilno večja kot s placebom. V tretji študiji pri starejših bolnikih ni bilo statistično značilne razlike pri primarnem parametru, povprečni spremembi seštevka MADRS od izhodišča (prenos zadnjega opažanja [LOCF] na končni točki). So pa statistično značilne učinke ugotovili pri sekundarni analizi (opazovani primeri).

Značilno korist sta na primarni končni točki pokazali 2 od 4 študij bupropiona XR (300-450 mg) v ZDA. Obe pozitivni študiji sta bili narejeni pri bolnikih z veliko depresivno motnjo; ena je bila kontrolirana s placebom, druga z učinkovino.

V študiji preprečevanja recidivov so bolnike, ki so se odzvali na 8-tedensko odprto akutno zdravljenje z bupropionom SR (300 mg/dan), za nadaljnjih 44 tednov randomizirali na bupropion SR ali na placebo. Bupropion SR je bil v primerjavi s placebom statistično značilno superioren ($p < 0,05$), kar zadeva primarni izid. Med 44-tedenskim dvojno slepim spremljanjem je bila incidenca ohranitve učinka 64 % z bupropionom SR in 48 % s placebom.

Klinična varnost

Prospektivno opaženi delež prirojenih srčnih napak v primeru nosečnosti s predporodno izpostavljenostjo bupropionu v prvem trimesečju je bil v mednarodnem registru nosečnosti 9/675 (1,3 %).

V retrospektivni študiji med več kot tisoč izpostavljenostmi bupropionu v prvem trimesečju niso ugotovili večjega deleža prirojenih malformacij ali kardiovaskularnih malformacij kot ob uporabi drugih antidepresivov.

V retrospektivni analizi podatkov študije National Birth Defects Prevention Study so ugotovili statistično značilno povezanost med pojavom defektov levega iztočnega trakta srca pri dojenčkih in samonavedbo matere o uporabi bupropiona v zgodnji nosečnosti. Nobene povezave niso opazili med materino uporabo bupropiona in kakršno koli drugo vrsto srčnih napak ali vseh kategorij srčnih napak skupaj.

Dodatna analiza podatkov študije Slone Epidemiology Center Birth Defects Study ni pokazala statistično značilnega porasta defektov levega iztočnega trakta srca v zvezi z materino uporabo bupropiona. Vendar pa so statistično značilno povezanost opazili za defekte prekatnega pretina po uporabi bupropiona samega v prvem trimesečju.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so v študiji prejeli bupropion v obliki tablet s prirejenim sproščanjem (450 mg/dan), po 14 dneh v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s placebom niso opazili klinično pomembnega učinka na interval QTcF.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi 300 mg bupropionijevega klorida v obliki tablete s prirejenim sproščanjem enkrat na dan so pri zdravih prostovoljcih največje plazemske koncentracije (C_{max}) znašale približno 160 ng/ml, dosežene pa so bile približno 5 ur po zaužitju. V stanju dinamičnega ravnovesja so vrednosti C_{max} in AUC hidroksibupropiona večje od vrednosti bupropiona, in sicer C_{max} za približno 3-krat, AUC pa za približno 14-krat. V stanju dinamičnega ravnovesja je C_{max} treohidrobupropiona podobna C_{max} bupropiona, AUC treohidrobupropiona približno 5-krat večja od AUC bupropiona, plazemske koncentracije eritrohidrobupropiona pa so primerljive s plazemskimi vrednostmi bupropiona. Največje plazemske vrednosti hidroksibupropiona so dosežene po 7 urah, treohidrobupropiona in eritrohidrobupropiona pa po 8 urah. Vrednosti AUC in C_{max} bupropiona in njegovih aktivnih presnovkov hidroksibupropiona in treohidrobupropiona se povečujejo sorazmerno z odmerkom, in sicer pri uporabi enega odmerka v razponu odmerkov 50-200 mg, pri dolgotrajni uporabi pa v razponu odmerkov 300-450 mg/dan.

Absolutna biološka uporabnost bupropiona ni znana. Podatki o izločanju z urinom kažejo, da se absorbira vsaj 87 % odmerka bupropiona.

Jemanje bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem skupaj s hrano ne vpliva pomembneje na absorpcijo.

Porazdelitev

Porazdelitev bupropiona je obsežna. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 2.000 litrov.

Bupropion, hidroksibupropion in treohidrobupropion se zmerno vežejo na plazemske proteine. Vezava bupropiona na plazemske proteine je 84-odstotna, hidroksibupropiona 77-odstotna, treohidrobupropiona pa 42-odstotna.

Bupropion in njegovi aktivni presnovki se izločajo v materino mleko. Študije na živalih kažejo, da bupropion in njegovi aktivni presnovki prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado in placento. Pri zdravih prostovoljcih so v študijah s pozitronsko emisijsko tomografijo dokazali, da bupropion penetrira v CŽS in se veže na dopaminski prenašalec v striatumu (približno 25 % pri 150 mg dvakrat na dan).

Biotransformacija

Presnova bupropiona pri človeku je obsežna. V plazmi so odkrili tri farmakološko aktivne presnovke: hidroksibupropion in izomeri aminoalkohola, treohidrobupropion in eritrohidrobupropion. Aktivni presnovki so lahko klinično pomembni, saj so njihove koncentracije v plazmi vsaj tolikšne ali celo večje kot koncentracije bupropiona. Aktivni presnovki se presnavljajo še naprej do neaktivnih presnovkov (nekateri od njih niso povsem določeni, vendar lahko vključujejo konjugate) in se izločajo z urinom.

Študije *in vitro* kažejo, da se bupropion do svojega glavnega aktivnega presnovka hidroksibupropiona presnavlja predvsem s CYP2B6, medtem ko so CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 in 2E1 v presnovo vključeni v manjši meri. Za razliko od navedenega pa tvorba treohidrobupropiona vključuje redukcijo karbonilne skupine, ne vključuje pa izoencimov citokroma P450 (glejte poglavje 4.5).

Inhibicijskega potenciala treohidrobupropiona in eritrohidrobupropiona na citokrom P450

niso raziskovali.

Bupropion in hidroksibupropion sta oba zaviralca izoencima CYP2D6. Vrednost K_i bupropiona je 21 μM , vrednost K_i hidroksibupropiona pa 13,3 μM (glejte poglavje 4.5).

Pri živalih je bilo dokazano, da bupropion po subkroničnem dajanju inducira svojo lastno presnovo. Pri prostovoljcih ali bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke bupropionijevega klorida 10 do 45 dni, niso opazili dokazov o encimski indukciji bupropiona ali hidroksibupropiona.

Izločanje

Po peroralni uporabi 200 mg ^{14}C -bupropiona pri človeku se je 87 % radioaktivnega odmerka izločilo z urinom, 10 % odmerka pa z blatom. V nespremenjeni obliki se je izločilo le 0,5 % odmerka, kar je v skladu z obsežno presnovo bupropiona. V urinu so aktivni presnovki predstavljali manj kot 10 % tega ^{14}C odmerka.

Srednji navidezni očistek po peroralni uporabi bupropionijevega klorida znaša približno 200 litrov/uro, srednji razpolovni čas bupropiona pa približno 20 ur.

Eliminacijska razpolovna doba hidroksibupropiona je približno 20 ur. Eliminacijski razpolovni dobi treohidrobupropiona in eritrohidrobupropiona sta daljši, in sicer 37 ur za treohidrobupropion ter 33 ur za eritrohidrobupropion. V stanju dinamičnega ravnovesja so vrednosti AUC treohidrobupropiona za 8-krat večje, vrednosti AUC eritrohidrobupropiona pa za 1,6-krat večje od vrednosti za bupropion.

Stanje dinamičnega ravnovesja bupropiona in njegovih presnovkov je doseženo v 8 dneh.

Netopna ovojnica tablete s prirejenim sproščanjem lahko med prehodom skozi prebavila ostane nespremenjena in se izloči z blatom.

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je izločanje bupropiona in njegovih glavnih presnovkov lahko zmanjšano. Omejeni podatki pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ali z zmerno do hudo okvaro ledvic kažejo, da je bila izpostavljenost bupropionu in/ali njegovim presnovkom povečana. (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetika bupropiona in njegovih aktivnih presnovkov se pri bolnikih z blago do zmerno jetrno cirozo statistično ni pomembneje razlikovala od farmakokinetike pri zdravih prostovoljcih, so pa med posameznimi bolniki opazili večjo variabilnost (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hudo jetrno cirozo so bile vrednosti C_{max} in AUC bupropiona znatneje povečane (povprečna razlika za C_{max} približno 70 %, za AUC pa 3-krat) in bolj variabilne kot pri zdravih prostovoljcih. Daljši je bil tudi povprečni razpolovni čas (za približno 40 %). Za hidroksibupropion je bila povprečna C_{max} nižja (za približno 70 %), povprečna AUC je težila k povečanju (za približno 30 %), srednji T_{max} je bil kasnejši (za približno 20 ur), povprečni razpolovni čas pa daljši (za približno 4-krat) kot pri zdravih prostovoljcih. Za treohidrobupropion in eritrohidrobupropion je povprečna C_{max} težila k zmanjšanju (za približno 30 %), povprečna AUC pa k povečanju (za približno 50 %), srednji T_{max} je bil kasnejši (za približno 20 ur), povprečni razpolovni čas pa daljši (za približno 2-krat) kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Rezultati farmakokinetičnih študij pri starejših so variabilni. Študija z enim odmerkom je pokazala, da se farmakokinetika bupropiona in njegovih presnovkov pri starejših ne razlikuje od farmakokinetike pri mlajših odraslih. Druga farmakokinetična študija z enim in več odmerki pa

kaže, da se pri starejših bupropion in njegovi presnovki lahko kopičijo v večji meri. Klinične izkušnje ne kažejo, da bi se prenašanje zdravila pri starejših razlikovalo od prenašanja pri mlajših bolnikih, vendar pa večje občutljivosti starejših bolnikov ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

In-vitro sproščanje bupropiona z alkoholom

In-vitro testi so pokazali, da se pri visokih koncentracijah alkohola (več kot 40%) bupropion sprošča dosti hitreje iz farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem (več kot 20% raztopljenega v 2-eh urah) (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije reprodukcijske toksičnosti pri podganah ob izpostavljenostih, podobnih tistim pri največjem priporočenem odmerku za človeka (na podlagi sistemskih podatkov o izpostavljenosti), niso pokazale neželenih učinkov na plodnost, brejost ali fetalni razvoj. Študije reprodukcijske toksičnosti pri kuncih z odmerki, ki so segali do 7-kratnega največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi mg/m² (sistemskih podatkov o izpostavljenosti ni na voljo) so pokazale le rahel porast skeletnih variacij (večjo incidenco pogostih anatomskih variacij akcesornega torakalnega rebra in zapozneno osifikacijo falang). Poleg tega so ob uporabi odmerkov, toksičnih za samice-matere, poročali o zmanjšanju telesne mase kunčjih plodov.

Pri preskušanju na živalih so pri odmerkih bupropiona, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskih odmerkov pri človeku, med drugim ugotovili tudi naslednje od odmerka odvisne simptome: ataksijo in konvulzije pri podganah, splošno oslabelost, tresenje in bruhanje pri psih ter večjo smrtnost pri obeh vrstah. Zaradi encimske indukcije, ki je prisotna pri živalih, ne pa tudi pri človeku, je bila sistemska izpostavljenost pri živalih podobna sistemski izpostavljenosti človeka pri uporabi največjega priporočenega odmerka.

Pri študijah na živalih so odkrili spremembe na jetrih, ki odražajo indukcijo jetrnih encimov. Pri priporočenih odmerkih pri ljudeh bupropion ne inducira svoje lastne presnove. To kaže, da imajo spremembe na jetrih pri laboratorijskih živalih le omejen pomen pri vrednotenju in ocenah tveganja, povezanega z uporabo bupropiona.

Podatki o genotoksičnosti kažejo, da je bupropion šibek bakterijski mutagen, vendar pa pri sesalcih ne deluje mutageno in torej ni genotoksični agens za človeka. S študijami na miših in podganah so potrdili, da pri njih ne deluje karcinogeno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

povidon
klorovodikova kislina
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete

etilceluloza
hidroksipropilcelulozo
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1) tip A
brezvodni koloidni silicijev dioksid
makrogol 1500
trietilcitrat
hipromeloza
makrogol 400
makrogol 8000

< dodatno za 300 mg tablete >

Črnilo

šelak

črni železov oksid (E172)

propilenglikol

amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

150 mg tablete in 300 mg tablete:

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Bele neprozorne plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprte z za otroke varno zaporko. Plastenka vsebuje dve blazinici, katerih se ne sme pogoltniti. Ena blazinica vsebuje zrnca silicijevega dioksida in aktivno oglje, druga pa zrnca silicijevega dioksida in sredstvo, ki veže kisik.

150 mg:

10, 30, 90, 500 tablet

300 mg:

10, 30, 90, 500 tablets

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02094/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 7. 2017