

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bupropion Accord 300 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 300 mg bupropionijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s prirejenim sproščanjem.

Kremno bela do blede rumena okrogla tableta z odtisnjeno oznako »GS2« na eni strani in gladka na drugi strani.

Premer tablete je približno 9,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bupropion Accord je indicirano za zdravljenje hudih depresivnih epizod.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Bupropion Accord je na voljo samo v jakosti 300 mg. Za odmerek 150 mg uporabite drugo ustrezno zdravilo, ki je na voljo na trgu.

Uporaba pri odraslih

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

Nastop delovanja bupropiona je opazen 14 dni po začetku zdravljenja. Kot pri vseh antidepresivih bo poln antidepresivni učinek zdravila Bupropion Accord morda opazen šele po nekaj tednih zdravljenja.

Bolniki z depresijo se morajo zdraviti dovolj dolgo, vsaj 6 mesecev, da simptomi zanesljivo izginejo.

Zelo pogost neželen dogodek je nespečnost, ki pa je pogosto prehodna. Nespečnost se lahko zmanjša tako, da se zdravilo ne jemlje pred spanjem (če je razmak med odmerki vsaj 24 ur).

Pediatrična populacija

Zdravilo Bupropion Accord ni indicirano za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.4). Varnost in učinkovitost zdravila Bupropion Accord pri bolnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani.

Starejši

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

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo Bupropion Accord je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.4). Zaradi večje variabilnosti farmakokinetike pri bolnikih z blago do zmerno okvaro je priporočeni odmerek pri teh bolnikih 150 mg enkrat na dan.

Bolniki z okvaro ledvic

Priporočeni odmerek pri teh bolnikih je 150 mg enkrat na dan, ker je lahko pri teh bolnikih kopičenje bupropiona in njegovih aktivnih presnovkov večje od običajnega (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Tablete Bupropion Accord je treba pogoltniti cele. Tablete se ne smejo rezati, zdrobiti ali žvečiti, ker lahko to povzroči večje tveganje za neželene učinke, vključno z epileptičnimi napadi.

Zdravilo Bupropion Accord se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Prekinitev zdravljenja

Čeprav v kliničnih študijah z zdravilom Bupropion Accord niso opazili odtegnitvenih reakcij (ki se merijo kot spontana poročila o dogodkih in ne z ocenjevalnimi lestvicami), se lahko razmisli o obdobju postopnega zmanjševanja odmerka. Bupropion je selektivni zaviralec nevronskega ponovnega privzema kateholaminov, zato ni mogoče izključiti povratnega učinka ali reakcij na prekinitev zdravljenja.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Bupropion Accord je kontraindicirano pri bolnikih s preobčutljivostjo na bupropion ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Bupropion Accord je kontraindicirano pri bolnikih, ki jemljejo katero koli drugo zdravilo, ki vsebuje bupropion, saj je pogostnost epileptičnih napadov odvisna od odmerka. S tem se prepreči tudi preveliko odmerjanje.

Zdravilo Bupropion Accord je kontraindicirano pri bolnikih s sočasnim zdravstvenim stanjem, ki vključuje epileptične napade, ali z epileptičnimi napadi v anamnezi.

Zdravilo Bupropion Accord je kontraindicirano pri bolnikih z znanim tumorjem v osrednjem živčevju.

Zdravilo Bupropion Accord je kontraindicirano pri bolnikih, ki kadar koli med zdravljenjem nenadoma prenehajo uživati alkohol ali jemati katero koli zdravilo, pri katerem je odtegnitev znano povezana s tveganjem za epileptične napade (zlasti benzodiazepinov in učinkovin, podobnih benzodiazepinom).

Zdravilo Bupropion Accord je kontraindicirano pri bolnikih s hudo cirozo jeter.

Zdravilo Bupropion Accord je kontraindicirano pri bolnikih s trenutno ali preteklo diagnozo bulimije ali anoreksije nervoze.

Sočasna uporaba zdravila Bupropion Accord in zaviralcev monoamin-oksidade (MAOI) je kontraindicirana. Med prenehanjem zdravljenja z ireverzibilnimi MAOI in začetkom zdravljenja z zdravilom Bupropion Accord mora preteči najmanj 14 dni. Pri reverzibilnih MAOI zadostuje 24-urno obdobje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Epileptični napadi

Priporočeni odmerek tablet bupropiona s prirejenim sproščanjem se ne sme preseči, ker obstaja tveganje za epileptične napade, ki je povezano z odmerkom. Skupna pojavnost epileptičnih napadov pri uporabi tablet bupropiona s prirejenim sproščanjem v kliničnih preskušanjih pri odmerkih do 450 mg/dan je bila približno 0,1 %.

Ob prisotnosti predispozicijskih dejavnikov, ki znižajo prag za napade, je tveganje za epileptične napade pri uporabi zdravila Bupropion Accord večje. Zato je treba zdravilo Bupropion Accord uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo eno ali več bolezni, ki povzročajo znižanje praga za sprožitev epileptičnih napadov.

Vse bolnike je treba oceniti glede predispozicijskih dejavnikov tveganja, ki vključujejo

sočasno uporabo drugih zdravil, ki znano znižajo prag za napade (npr. antipsihotiki, antidepresivi, antimalariki, tramadol, teofilin, sistemski steroidi, kinoloni in sedativni antihistaminiki),

- zlorabo alkohola (glejte tudi poglavje 4.3),
- poškodbe glave v anamnezi,
- sladkorno bolezen, zdravljeno s hipoglikemiki ali insulinom,
- uporabo stimulansov ali anorektikov.

Pri bolnikih, ki med zdravljenjem z zdravilom Bupropion Accord doživijo epileptični napad, je treba zdravljenje prekiniti in se tudi ne sme ponovno uvesti.

Medsebojno delovanje (glejte poglavje 4.5)

Zaradi farmakokinetičnega medsebojnega delovanja se lahko spremenijo plazemske koncentracije bupropiona ali njegovih presnovkov,

kar lahko poveča možnost neželenih učinkov (npr. suha usta, nespečnost, epileptični napadi).

Zato je potrebna previdnost, kadar se bupropion daje sočasno z zdravili, ki lahko pospešijo ali zavrejo presnovo bupropiona.

Bupropion zavira presnovo, ki poteka prek citokroma P450 2D6. Zato je potrebna previdnost pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo tega encima.

Po podatkih iz literature lahko zdravila, ki zavirajo CYP2D6, povzročijo znižanje koncentracije endoksifena, ki je aktivni presnovek tamoksifena. Zato se med zdravljenjem s tamoksifenom odsvetuje uporaba bupropiona, ki je zaviralec CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Nevropsihiatrija

Samomorilnost/razmišljanje o samomoru ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezanih dogodkov). Takšno tveganje obstaja, dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. V prvih nekaj tednih zdravljenja ali dlje se stanje morda ne bo izboljšalo, zato je treba v tem obdobju bolnike skrbno spremljati. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko v zgodnji fazi izboljšanja stanja tveganje za samomor poveča.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi dogodke, povezane s samomorom, ali tistih, ki pred začetkom zdravljenja kažejo znatno samomorilno ideacijo, obstaja večje tveganje za razmišljanje o samomoru ali poskus samomora, in jih je treba med zdravljenjem natančno spremljati.

Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, obstaja povečano tveganje za samomorilno vedenje pri tistih, ki so jemali antidepresive, v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo.

Med zdravljenjem, zlasti po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati, kar še posebej velja za bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in njihove negovalce) je treba

opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in neobičajnih vedenjskih sprememb ter da se morajo ob pojavu teh simptomov nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Upoštevati je treba, da je lahko nastop nekaterih nevropsihiatričnih simptomov povezan z osnovno boleznijo ali z zdravljenjem z zdravilom (glejte nevropsihiatrične simptome, vključno z manijo in bipolarno motnjo spodaj; glejte poglavje 4.8).

Razmisliti je treba o spremembi terapevtskega režima, vključno z morebitnim prenehanjem zdravljenja pri bolnikih, pri katerih se pojavijo samomorilne misli/vedenje, zlasti če so ti simptomi hudi, se pojavijo nenadoma ali prej niso bili del bolnikovih simptomov.

Nevropsihiatrični simptomi, vključno z manijo in bipolarno motnjo

Poročali so o nevropsihiatričnih simptomih (glejte poglavje 4.8). Opažali so zlasti psihotično in manično simptomatiko, predvsem pri bolnikih z znano anamnezo psihiatrične bolezni. Poleg tega je velika depresivna epizoda lahko začetna manifestacija bipolarnе motnje. Na splošno velja, da (čeprav ni dokazano v nadzorovanih preskušanjih) lahko zdravljenje takšne epizode s samim antidepresivom poveča verjetnost razvoja mešane/manične epizode pri bolnikih s tveganjem za bipolarno motnjo. Omejeni klinični podatki o uporabi bupropiona v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z anamnezo bipolarnе motnje kažejo na nizko stopnjo prehoda na manijo. Pred začetkom zdravljenja z antidepresivom je treba bolnike ustrezno pregledati, da bi ugotovili, ali obstaja tveganje za bipolarno motnjo; pregled mora vključevati podrobno psihiatrično anamnezo, vključno z družinsko anamnezo samomora, bipolarnе motnje in depresije.

Podatki iz študij na živalih kažejo na možnost zlorabe. Vendar študije o tveganju za zlorabo pri ljudeh in obsežne klinične izkušnje kažejo, da je pri bupropionu možnost zlorabe nizka.

Klinične izkušnje z bupropionom pri bolnikih, ki prejemajo elektrokonvulzivno zdravljenje (ECT), so omejene. Pri bolnikih, ki se zdravijo z ECT sočasno z bupropionom, je potrebna previdnost.

Preobčutljivost

Uporabo zdravila Bupropion Accord je treba takoj prekiniti, če bolniki med zdravljenjem doživijo preobčutljivostne reakcije. Zdravniki se morajo zavedati, da se lahko po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bupropion Accord simptomi poslabšajo ali se ponovijo, in morajo zagotoviti, da se simptomatsko zdravljenje izvaja dovolj dolgo (najmanj en teden). Simptomi običajno vključujejo kožni izpuščaj, pruritus, urtikarijo ali bolečino v prsih, vendar lahko hujše reakcije vključujejo angioedem, dispnejo/bronhospazem, anafilaktični šok, multiformni eritem ali Stevens-Johnsonov sindrom. Poročali so o artralgiji, mialgiji in zvišani telesni temperaturi v povezavi z izpuščajem in drugimi simptomi, ki kažejo na zapoznelo preobčutljivost (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov so se po prekinitvi bupropiona in začetkom zdravljenja z antihistaminikom ali kortikosteroidi simptomi izboljšali in sčasoma izginili.

Kardiovaskularna bolezen

Klinične izkušnje z uporabo bupropiona za zdravljenje depresije pri bolnikih s kardiovaskularno boleznijo so omejene. Če se zdravilo uporablja pri teh bolnikih, je potrebna previdnost. Vendar so bolniki z ishemično kardiovaskularno boleznijo v študijah za prenehanje kajenja na splošno dobro prenašali bupropion (glejte poglavje 5.1).

Krvni tlak

Izkazalo se je, da bupropion ne povzroča pomembnega zvišanja krvnega tlaka pri bolnikih brez depresije in s hipertenzijo stadija I. Vendar so v klinični praksi pri bolnikih, ki so prejemali bupropion, poročali o hipertenziji, ki je v nekaterih primerih lahko huda (glejte poglavje 4.8) in zahteva akutno zdravljenje. To so opazili pri bolnikih z že prej obstoječo hipertenzijo ali brez nje.

Na začetku zdravljenja je treba preveriti izhodiščni krvni tlak in ga tudi nadalje spremljati,

še posebej pri bolnikih z že obstoječo hipertenzijo. Ob klinično pomembnem zvišanju krvnega tlaka je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Bupropion Accord.

Sočasna uporaba bupropiona in transdermalnega nikotina lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zdravljenje z antidepresivi je povezano s povečanim tveganjem za samomorilne misli in vedenje pri otrocih in mladostnikih z veliko depresivno motnjo in drugimi psihiatričnimi motnjami.

Bolniki z okvaro jeter

Bupropion se v jetrih obsežno presnovi v aktivne presnovke, ki se še nadalje presnavljajo. Pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter niso opazili statistično pomembnih razlik v farmakokinetiki bupropiona v primerjavi z zdravimi prostovoljci, medtem ko so plazemske ravni bupropiona pokazale večjo variabilnost med posameznimi bolniki. Zato je treba zdravilo Bupropion Accord uporabljati previdno pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Vse bolnike z okvaro jeter je treba skrbno spremljati zaradi možnih neželenih učinkov (npr. nespečnost, suha usta, epileptični napadi), ki lahko kažejo na visoko raven zdravila ali presnovkov.

Bolniki z okvaro ledvic

Bupropion se v glavnem izloča z urinom v obliki presnovkov. Zato se pri bolnikih z okvaro ledvic lahko bupropion in njegovi aktivni presnovki kopičijo v večji meri kot običajno. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnih neželenih učinkov (npr. nespečnost, suha usta, epileptični napadi), ki lahko kažejo na visoko raven zdravila ali presnovkov (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Pri starejših bolnikih se je učinkovitost izkazala za enakovredno. V kliničnem preskušanju so starejši bolniki uporabljali isti režim odmerjanja kot drugi odrasli (glejte poglavje 4.2 Uporaba pri odraslih in poglavje 5.2). Večje občutljivosti nekaterih starejših bolnikov ni mogoče izključiti.

Vpliv na preiskave urina

Ker ima bupropion amfetaminom podobno kemično strukturo, vpliva na preiskave, ki se uporabljajo za hitro odkrivanje drog v urinu; to lahko povzroči lažne pozitivne rezultate, zlasti za amfetamine. Pozitiven rezultat je navadno treba potrditi z natančnejšo metodo.

Neustrezne poti uporabe

Zdravilo Bupropion Accord je namenjeno samo za peroralno uporabo. Poročali so o vdihavanju zdrobljenih tablet in injiciranju raztopljenega bupropiona, kar lahko povzroči hitro sproščanje, hitrejšo absorpcijo in preveliko odmerjanje. Poleg tega so poročali o epileptičnih napadih in/ali smrtnih primerih, ko se je bupropion uporabljal intranazalno ali s parenteralnim injiciranjem.

Serotoninski sindrom

V obdobju trženja so poročali o serotoninskem sindromu, potencialno smrtno nevarnem stanju, pri sočasni uporabi zdravila Bupropion Accord in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) (glejte poglavje 4.5). Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka. Serotoninski sindrom lahko vključuje spremembe duševnega stanja (npr. agitacija, halucinacije, koma), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilen krvni tlak, hipertermija), nevro-muskulatorne motnje (npr. hiperefleksija, nekoordiniranost, togost) in/ali gastrointestinalne simptome (npr. navzea, bruhanje, diareja). Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov.

Sindrom Brugada

Bupropion lahko razkrije sindrom Brugada, redko dedno bolezen srčnega natrijevega kanalčka z značilnimi spremembami EKG (desnokračni blok in elevacija spojnice ST v desnih prekordialnih odvodih), ki lahko povzroči srčni zastoj ali nenadno smrt. Pri bolnikih s sindromom Brugada ali družinsko anamnezo srčnega zastoja ali nenadne smrti se priporoča previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker zaviralci monoamin-oksidge A in B krepijo tudi kateholaminergične poti z drugačnim mehanizmom kot bupropion, je sočasna uporaba zdravila Bupropion Accord in zaviralcev monoamin-oksidge (MAOI) kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker pri sočasni uporabi teh zdravil obstaja povečana možnost neželenih učinkov. Med prenehanjem zdravljenja z ireverzibilnimi MAOI in začetkom zdravljenja z zdravilom Bupropion Accord mora preteči najmanj 14 dni. Pri reverzibilnih MAOI zadostuje 24-urno obdobje.

Vpliv bupropiona na druga zdravila

Čeprav se ne presnavljata z izoencimom CYP2D6, bupropion in njegov glavni presnovek, hidroksibupropion, zavirata presnovno pot prek CYP2D6. Sočasna uporaba bupropiona in desipramina pri zdravih prostovoljcih z znano izrazito presnovo izoencima CYP2D6, je povzročila velika (od 2- do 5-kratna) zvišanja vrednosti C_{max} in AUC desipramina. Zaviranje CYP2D6 je bilo prisotno še najmanj 7 dni po zadnjem odmerku bupropiona.

Sočasno zdravljenje z zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki se pretežno presnavljajo s CYP2D6, je treba začeti na spodnji meji razpona odmerkov sočasnih zdravil. Takšna zdravila vključujejo določene antidepresive (npr. desipramin, imipramin), antipsihotike (npr. risperidon, tioridazin), antagonist adrenergičnih receptorjev beta (npr. metoprolol), selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI) in antiaritmike tipa 1C (npr. propafenon, flekainid). Če se zdravilo Bupropion Accord doda terapevtskemu režimu bolnika, ki že prejema takšno zdravilo, je treba upoštevati potrebo po zmanjšanju odmerka prvotnega zdravila. V teh primerih je treba natančno primerjati pričakovane koristi zdravljenja z zdravilom Bupropion Accord z možnimi tveganji.

V obdobju trženja so poročali o serotoninskem sindromu, potencialno smrtno nevarnem stanju, pri sočasni uporabi zdravila Bupropion Accord in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki za dosego učinkovitosti potrebujejo aktivacijo presnove s CYP2D6 (npr. tamoksifen), so lahko pri sočasni uporabi z zaviralci CYP2D6, kot je bupropion, manj učinkovita (glejte poglavje 4.4).

Čeprav se citalopram (SSRI) ne presnavlja pretežno s CYP2D6, je v eni študiji bupropion povečal vrednost C_{max} citaloprama za 30 % in vrednost AUC citaloprama za 40 %.

Sočasna uporaba digoksina z bupropionom lahko zniža koncentracijo digoksina. Na podlagi primerjave med študijami je bila pri zdravih prostovoljcih vrednost AUC 0–24 h digoksina zmanjšana, ledvični očistek pa povečan. Zdravniki morajo upoštevati, da se lahko ob ukinitvi bupropiona ravni digoksina zvišajo in da je bolnika treba nadzorovati glede morebitnih toksičnih učinkov digoksina.

Vpliv drugih zdravil na bupropion

Bupropion se presnavlja v glavni aktivni presnovek, hidroksibupropion, predvsem s citokromom P450 CYP2B6 (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki lahko vplivajo na presnovo bupropiona prek izoencima CYP2B6 (npr. substrati CYP2B6 (ciklofosfamid, ifosfamid) in zaviralci CYP2B6 (orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel)), lahko povzroči višje koncentracije bupropiona v plazmi in nižje koncentracije aktivnega presnovka hidroksibupropiona. Klinične posledice zaviranja presnove bupropiona prek encima CYP2B6 in posledične spremembe razmerja med bupropionom in hidroksibupropionom trenutno niso znane.

Ker se bupropion obsežno presnavlja, je priporočljiva previdnost pri sočasni uporabi bupropiona z zdravili, za katera je znano, da inducirajo presnovo (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenz) ali zavirajo presnovo (npr. valproat), ker lahko vplivajo na njegovo klinično učinkovitost in varnost.

V nizu študij pri zdravih prostovoljcih sta ritonavir (100 mg dvakrat na dan ali 600 mg dvakrat na dan) ali kombinacija 100 mg ritonavirja s 400 mg lopinavirja dvakrat na dan zmanjšala izpostavljenost bupropionu in njegovim glavnim presnovkom v odvisnosti od odmerka za približno 20 do 80 % (glejte poglavje 5.2). Podobno je odmerjanje efavirenza 600 mg enkrat na dan, ki je trajalo dva tedna, pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo izpostavljenost bupropionu za približno 55 %. Klinične posledice zmanjšane izpostavljenosti so nejasne, vendar lahko vključujejo zmanjšano učinkovitost pri zdravljenju velike depresije. Bolniki, ki prejemajo katero koli od teh zdravil skupaj z bupropionom, bodo morda potrebovali povečane odmerke bupropiona, vendar se največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme preseči.

Druge informacije o medsebojnem delovanju

Pri dajanju zdravila Bupropion Accord bolnikom, ki sočasno prejemajo levodopo ali amantadin, je potrebna previdnost. Omejeni klinični podatki kažejo na večjo pojavnost neželenih učinkov (npr. navzee, bruhanja in nevropsihiatričnih dogodkov – glejte poglavje 4.8) pri bolnikih, ki prejemajo bupropion sočasno z levodopo ali amantadinom.

Čprav klinični podatki ne razkrivajo farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med bupropionom in alkoholom, so poročali o neželenih nevropsihiatričnih dogodkih ali zmanjšani toleranci za alkohol pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z bupropionom uživali alkohol. Med zdravljenjem z zdravilom Bupropion Accord je treba uživanje alkohola zmanjšati ali se mu popolnoma odpovedati.

Farmakokinetičnih študij z bupropionom in sočasno uporabo benzodiazepinov niso izvedli. Glede na presnovne poti *in vitro* ni nobene podlage za medsebojno delovanje. Po sočasni uporabi bupropiona z diazepamom pri zdravih prostovoljcih je bil sedativni učinek manjši kot pri dajanju samega diazepamoma. Sistematične ocene kombinacije bupropiona z antidepresivi (razen desipramina in citaloprama), benzodiazepini (razen diazepamoma) ali nevroleptiki niso opravili. Tudi klinične izkušnje s šentjanževko so omejene.

Sočasna uporaba zdravila Bupropion Accord in transdermalnega nikotina lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V nekaterih epidemioloških študijah o izidih nosečnosti po materini izpostavljenosti bupropionu v prvem trimesečju so poročali o povezavi z večjim tveganjem za določene prirojene kardiovaskularne malformacije, zlasti defekte prekatnega pretina in defekte levega iztočnega trakta srca. Te ugotovitve se ne ujemajo med različnimi študijami. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Bupropion Accord se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z bupropionom in uporaba alternativnih zdravil ni mogoča.

Dojenje

Pri ljudeh se bupropion in njegovi presnovki izločajo v materinem mleku. Treba se je odločiti, ali naj ženska opusti dojenje ali zdravljenje z zdravilom Bupropion Accord, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Bupropion Accord za mater.

Plodnost

O učinku bupropiona na plodnost pri ljudeh ni nobenih podatkov. Študija o vplivu na razmnoževanje pri podganah ni razkrila nobenih dokazov o zmanjšani plodnosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kot druga zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje, lahko bupropion vpliva na sposobnost opravljanja nalog, ki zahtevajo presojo ali motorične in kognitivne veščine. Zato morajo biti bolniki previdni pri

vožnji ali uporabi strojev, dokler se ne prepričajo, da zdravilo Bupropion Accord nima škodljivega vpliva na njihove zmožnosti.

4.8 Neželeni učinki

Spodnji seznam vsebuje informacije o neželenih učinkih na podlagi kliničnih izkušenj, razvrščenih po pojavnosti in organskih sistemih.

Neželeni učinki so razvrščeni v kategorije pogostnosti, ki so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Ni znano	Anemija, levkopenija in trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema*	Pogosti	Preobčutljivostne reakcije, kot je urtikarija
	Zelo redki	Hujše preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom, dispnejo/bronhospazmom in anafilaktičnim šokom. Poročali so o artralgiji, mialgiji in zvišani telesni temperaturi v povezavi z izpuščajem in drugimi simptomi, ki kažejo na zapoznelo preobčutljivost. Ti simptomi so lahko podobni serumski bolezni.
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Anoreksija
	Občasni	Zmanjšanje telesne mase
	Zelo redki	Motnje glukoze v krvi
	Ni znano	Hiponatriemija
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	Nespečnost (glejte poglavje 4.2)
	Pogosti	Agitacija, tesnoba
	Občasni	Depresija (glejte poglavje 4.4), zmedenost
	Zelo redki	Nasilnost, sovražnost, razdražljivost, nemirnost, halucinacije, nenormalne sanje, vključno z nočnimi morami, depersonalizacija, blodnje, paranoidno razmišljanje
	Ni znano	Razmišljanje o samomoru in samomorilno vedenje ***, psihoza, disfemija
Bolezni živčevja	Zelo Pogosti	Glavobol
	Pogosti	Tremor, omotica, motnje okušanja
	Občasni	Motnje koncentracije
	Redki	Epileptični napadi (glejte spodaj)**
	Zelo redki	Distonija, ataksija, parkinsonizem, nekoordiniranost, poslabšanje spomina, parestezija, sinkopa
	Ni znano	Serotoninski sindrom****
Očesne bolezni	Pogosti	Motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	Tinitus
Srčne bolezni	Občasni	Tahikardija
	Zelo redki	Palpitacije
Žilne bolezni	Pogosti	zvišanje krvnega tlaka (včasih hudo), rdečica
	Zelo redki	Vazodilatacija, posturalna hipotenzija

Bolezni prebavil	Zelo Pogosti	Suha usta, prebavne motnje, vključno z navzeo in bruhanjem
	Pogosti	Bolečine v trebuhu, zaprtost
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo redki	Zvišane vrednosti jetrnih encimov, zlatenica, hepatitis
Bolezni kože in podkožja*	Pogosti	Izpuščaj, pruritus, znojenje
	Zelo redki	Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, poslabšanje psoriaze
	Ni znano	Poslabšanje sindroma sistemskega erimatoznega lupusa, kožni erimatozni lupus, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo redki	Trzanje
Bolezni sečil	Zelo redki	Pogosto uriniranje in/ali retencija urina, urinska inkontinenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	Zvišana telesna temperatura, bolečine v prsih, astenija

* Preobčutljivost se lahko kaže kot kožne reakcije. Glejte »Bolezni imunskega sistema« in »Bolezni kože in podkožja«.

** Pojavnost epileptičnih napadov je približno 0,1 % (1/1000). Najpogostejša vrsta epileptičnih napadov so generalizirani tonični-klonični napadi, ki lahko v nekaterih primerih povzročijo postiktalno zmedenost ali poslabšanje spomina (glejte poglavje 4.4).

*** O primerih samomorilnega razmišljanja in samomorilnega vedenja so poročali med zdravljenjem z bupropionom ali kmalu po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

**** Serotoninski sindrom se lahko pojavi kot posledica interakcij med bupropionom in serotonergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI) ali zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) (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 domnevnem neželenem učinku zdravila na 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 akutnih zaužitjih zdravila v odmerkih, do 10-krat večjih od največjega terapevtskega odmerka. Poleg dogodkov, o katerih se poroča kot o neželenih učinkih, so preveliki odmerki povzročili simptome, vključno z dremavostjo, izgubo zavesti in/ali spremembami elektrokardiograma (EKG), kot so motnje prevodnosti (vključno s podaljšanjem intervala QRS), aritmije in tahikardija. Poročali so tudi o podaljšanju intervala QTc, vendar v glavnem v kombinaciji s podaljšanjem intervala QRS in pospešenim srčnim utripom.

Čeprav si je večina bolnikov opomogla brez posledic, so pri bolnikih, ki so zaužili prevelike odmerke bupropiona, poročali tudi o redkih smrtnih primerih. Poročali so tudi o serotoninskem sindromu.

Zdravljenje:

pri prevelikem odmerjanju je priporočena hospitalizacija. Treba je spremljati EKG in vitalne znake.

Poskrbite za neovirane dihalne poti, oksigenacijo in ventilacijo. Priporočena je uporaba aktivnega oglja. Za bupropion ni znanih specifičnih antidotov. Nadaljnje zdravljenje mora potekati, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antidepresivi; oznaka ATC: N06 AX12.

Mehanizem delovanja

Bupropion je selektivni zaviralec nevronskega ponovnega privzema kateholaminov (noradrenalina in dopamina) z minimalnim učinkom na ponovni privzem indolaminov (serotonina), ki ne zavira monoaminoksidaze. Mehanizem delovanja bupropiona kot antidepresiva ni znan. Vendar se domneva, da so v to delovanje vpleteni noradrenergični in/ali dopaminergični mehanizmi.

Klinična učinkovitost in varnost

Antidepresivno delovanje bupropiona je bilo raziskano v kliničnem programu, ki je vključeval skupaj 1155 bolnikov, zdravljenih z bupropionom v tabletah s prirejenim sproščanjem, in 1868 bolnikov, zdravljenih z bupropionom v tabletah s podaljšanim sproščanjem, z veliko depresivno motnjo (MDD). V sedmih študijah so preučili učinkovitost bupropiona v obliki tablet s prirejenim sproščanjem: 3 so izvedli v EU z odmerki do 300 mg/dan in 4 v ZDA s prilagodljivim razponom odmerkov do 450 mg/dan. Poleg tega 9 študij MDD z bupropionom (tablete s podaljšanim sproščanjem) velja za podporne študije na podlagi bioekvivalence bupropiona v tabletah s prirejenim sproščanjem (enkrat na dan) v primerjavi s tabletami s podaljšanim sproščanjem (dvakrat na dan).

Bupropion (tablete s prirejenim sproščanjem) je izkazal statistično superiornost v primerjavi s placebom, merjeno z izboljšanjem skupne ocene na Montgomery-Asbergovi lestvici ocenjevanja depresije (MADRS) v 1 od 2 identičnih študij z uporabo odmerkov v razponu od 150 do 300 mg. Tudi stopnje odziva in remisije so bile pri uporabi bupropiona (tablete s prirejenim sproščanjem) statistično pomembno višje kot pri placebo. V tretji študiji pri starejših bolnikih ni bila dosežena statistična superiornost v primerjavi s placebom pri primarnem parametru, srednji spremembi od izhodišča na lestvici MADRS (opazovani dogodek – zadnje posredovano opažanje), vendar je sekundarna analiza (opazovani primer) pokazala statistično pomembne učinke.

Pri primarnem opazovanem dogodku je bila v 2 od 4 ameriških študij bupropiona (tablete s prirejenim sproščanjem, 300–450 mg) dokazana pomembna korist. Od 2 pozitivnih študij je bila ena s placebom nadzorovana študija pri bolnikih z MDD in druga aktivno nadzorovana študija pri bolnikih z MDD.

V študiji preprečevanja relapsa so bolnike, ki so se odzvali na 8 tednov akutnega zdravljenja v odprti študiji bupropiona (tablete s podaljšanim sproščanjem) (300 mg/dan), naključno razvrstili v skupino z bupropionom (tablete s podaljšanim sproščanjem) ali placebo za nadaljnjih 44 tednov. Bupropion (tablete s podaljšanim sproščanjem) je izkazal statistično pomembno superiornost v primerjavi s placebo ($P < 0,05$) na podlagi primarnega merila izida. Pojavnost ohranitve učinka v 44-tedenskem dvojno slepem obdobju spremljanja je bila 64 % za bupropion (tablete s podaljšanim sproščanjem) in 48 % za placebo.

Klinična varnost

Prospektivno opaženi delež prirojenih srčnih napak pri nosečnostih 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 pomembno 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 pomembnega porasta defektov levega iztočnega trakta srca v zvezi z materino uporabo

bupropiona. Vendar pa so statistično pomembno povezanost opazili za defekte prekatnega pretina po uporabi samega bupropiona 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 hidroklorida enkrat na dan v tabletah s prirejenim sproščanjem pri zdravih prostovoljcih so po približno 5 urah opazili najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}), ki so bile približno 160 ng/ml. V stanju dinamičnega ravnovesja so vrednosti C_{max} in AUC hidroksibupropiona približno 3- oz. 14-krat večje od vrednosti bupropiona. Vrednost C_{max} treohidrobupropiona v stanju dinamičnega ravnovesja je podobna kot pri bupropionu in vrednost AUC je približno 5-krat večja, medtem ko so plazemske koncentracije eritrohidrobupropiona primerljive z bupropionom. Najvišje plazemske koncentracije hidroksibupropiona so dosežene v 7 urah, najvišje plazemske koncentracije treohidrobupropiona in eritrohidrobupropiona pa v 8 urah. Vrednosti AUC in C_{max} bupropiona ter njegovih aktivnih presnovkov hidroksibupropiona in treohidrobupropiona se po posameznih odmerkih večajo sorazmerno z odmerkom v razponu odmerkov 50–200 mg in po kroničnem odmerjanju v razponu odmerkov 300–450 mg/dan.

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

Jemanje sočasno s hrano nima pomembnega vpliva na absorpcijo bupropiona iz tablet s prirejenim sproščanjem.

Porazdelitev

Bupropion se obsežno porazdeli po tkivih; navidezni volumen porazdelitve je približno 2000 l.

Bupropion, hidroksibupropion in treohidrobupropion se zmerno vežejo na beljakovine v plazmi (84 %, 77 % in 42 %).

Pri ljudeh se bupropion in njegovi aktivni presnovki izločajo v materinem mleku. Študije na živalih kažejo, da bupropion in njegovi aktivni presnovki prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado in placento. Študije s pozitronsko emisijsko tomografijo pri zdravih prostovoljcih kažejo, da bupropion prodre v osrednje živčevje in se veže na striatnega prenašalca ponovnega privzema dopamina (približno 25 % pri odmerku 150 mg dvakrat na dan).

Biotransformacija

Bupropion se pri ljudeh obsežno presnavlja. V plazmi so ugotovili tri farmakološko aktivne presnovke: hidroksibupropion in izomere aminoalkohola, treohidrobupropion in eritrohidrobupropion. Ti so lahko klinično pomembni, saj so njihove koncentracije v plazmi enako visoke ali višje od bupropiona. Aktivni

presnovki se nadalje presnovijo v neaktivne presnovke (nekateri od njih niso popolnoma raziskani, lahko pa vključujejo tudi konjugate) in se izločijo z urinom.

Študije *in vitro* kažejo, da se bupropion presnavlja v glavni aktivni presnovek hidroksibupropion predvsem s CYP2B6, medtem ko so CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 in 2E1 manj vključeni. V nasprotju s tem nastanek treohidrobupropiona vključuje redukcijo karbonilne skupine, vendar pri tem ne sodelujejo izoencimi citokroma P450 (glejte poglavje 4.5).

Potenciala treohidrobupropiona in eritrohidrobupropiona za zaviranje citokroma P450 niso preučili. Bupropion in hidroksibupropion sta zaviralca izoencima CYP2D6 z vrednostma K_i 21 oz. 13,3 μ M (glejte poglavje 4.5).

Izkazalo se je, da bupropion inducira lastno presnovo pri živalih po subkroničnem dajanju. Pri ljudeh ni dokazov, da bupropion ali hidroksibupropion inducirata encime pri prostovoljcih ali bolnikih, ki od 10 do 45 dni prejemajo priporočene odmerke bupropionijevega hidroklorida.

Izločanje

Po peroralni uporabi 200 mg 14 C-bupropiona pri ljudeh se je 87 % radioaktivnega odmerka izločilo z urinom in 10 % z blatom. Delež odmerka bupropiona, ki se je izločil v nespremenjeni obliki, je bil samo 0,5 %, kar je skladno z obsežno presnovo bupropiona. Manj kot 10 % tega 14 C-označenega odmerka se je izločilo z urinom v obliki aktivnih presnovkov.

Srednji navidezni očistek po peroralnem dajanju bupropionijevega hidroklorida je približno 200 l/h, srednji razpolovni čas izločanja bupropiona pa je približno 20 ur.

Razpolovni čas izločanja hidroksibupropiona je približno 20 ur. Razpolovna časa izločanja treohidrobupropiona in eritrohidrobupropiona sta daljša (37 oz. 33 ur), vrednosti AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pa sta 8- oz. 1,6-krat višji kot pri bupropionu. Stanje dinamičnega ravnovesja bupropiona in njegovih presnovkov je doseženo v 8 dneh.

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

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z okvaro ledvic

Izločanje bupropiona in njegovih glavnih aktivnih presnovkov je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic lahko zmanjšano. Omejeni podatki pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ali zmerno do hudo okvaro ledvic kažejo na povečano izpostavljenost bupropionu in/ali njegovim presnovkom (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetika bupropiona in njegovih aktivnih presnovkov pri bolnikih z blago do zmerno cirozo v primerjavi z zdravimi prostovoljci ni statistično pomembno drugačna, vendar so opazili večjo variabilnost med posameznimi bolniki (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hudo cirozo jeter sta bili vrednosti C_{max} in AUC bupropiona pomembno povečani (srednja razlika približno 70 % oz. za 3-krat) in bolj spremenljivi v primerjavi z vrednostmi pri zdravih prostovoljcih; tudi srednji razpolovni čas je bil daljši (za približno 40 %). Pri hidroksibupropionu je bila srednja vrednost C_{max} nižja (za približno 70 %), srednja vrednost AUC večinoma višja (za približno 30 %), srednja vrednost T_{max} je bila dosežena pozneje (za približno 20 ur) in srednji razpolovni časi so bili daljši (za približno 4-krat) kot pri zdravih prostovoljcih. Pri treohidrobupropionu in eritrohidrobupropionu je bila srednja vrednost C_{max} večinoma nižja (za približno 30 %), srednja vrednost AUC je bila višja (za približno 50 %), srednja vrednost T_{max} je bila dosežena pozneje (za približno 20 ur) in srednji razpolovni čas je bil daljši (za približno 2-krat) kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Farmakokinetične študije pri starejših bolnikih so pokazale spremenljive rezultate. Študija s posameznim odmerkom je pokazala, da se farmakokinetika bupropiona in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih ne razlikuje od tiste pri mlajših odraslih. Druga farmakokinetična študija s posameznim in večkratnimi odmerki je pokazala, da je pri starejših bolnikih kopičenje bupropiona in njegovih presnovkov lahko večje. Klinične izkušnje niso pokazale razlik v prenašanju zdravila med starejšimi in mlajšimi bolniki, vendar ni mogoče izključiti večje občutljivosti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Sproščanje bupropiona in vitro v prisotnosti alkohola

Testi *in vitro* so pokazali, da se pri visokih koncentracijah alkohola (do 40 %) bupropion hitreje sprošča iz formulacije s prirejenim sproščanjem (do 20 % se je raztopilo v 2 urah) (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljene pri podganah pri izpostavljenostih, podobnih tistim pri

ljudeh pri največjem priporočenem odmerku (na podlagi sistemskih podatkov o izpostavljenosti), niso pokazale nobenih škodljivih učinkov na plodnost, brejest in razvoj plodu. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljene pri kuncih, zdravljenih

z odmerki do 7-kratnega največjega priporočenega odmerka za ljudi na podlagi mg/m² (na voljo ni nobenih sistemskih podatkov o izpostavljenosti), so pokazale samo rahlo povečanje variacij skeleta (povečana pojavnost pogostih anatomskih variacij – dodatno prsno rebro in zapoznena zakostenitev falang). Poleg tega so poročali, da se je pri odmerkih, ki so bili toksični za breje kunčje samice, zmanjšala telesna masa plodov.

V preskusih na živalih je bupropion v odmerkih, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskih odmerkov za ljudi, med drugim povzročil naslednje simptome v odvisnosti od odmerka: ataksija in konvulzije pri podganah, splošna šibkost, tresenje in bruhanje pri psih in povečana umrljivost pri obeh vrstah. Zaradi indukcije encimov, do katere pride pri živalih, pri ljudeh pa ne, so bile sistemske izpostavljenosti pri živalih podobne sistemskim izpostavljenostim pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku.

V študijah pri živalih so opazili spremembe jeter, ki pa so skladne z učinkom induktorja jetrnih encimov. Pri priporočenih odmerkih pri ljudeh bupropion ne inducira lastne presnove. To kaže, da ugotovitve, povezane z jetri, pri laboratorijskih živalih nimajo večje pomembnosti pri ocenjevanju tveganj pri uporabi bupropiona.

Podatki o genotoksičnosti kažejo, da bupropion deluje šibko mutageno pri bakterijah, vendar ne pri sesalcih, torej ne predstavlja potencialne genotoksične učinkovine za ljudi. Študije pri miših in podganah potrjujejo odsotnost karcinogenih učinkov pri teh vrstah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

povidon
cisteinijev klorid monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
glicerildibehinat
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

Prva obloga:	Druga obloga:
--------------	---------------

etilceluloza 100 mPas	kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1) (z vsebnostjo natrijevega lavrilsulfata in polisorbata 80)
povidon	hidratirani koloidni silicijev dioksid
makrogol	makrogol
	trietilcitrat

Črnilo:

Tiskarsko črnilo črne barve, sestavljeno iz šelaka, črnega železovega oksida (E172) in propilenglikola.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot: Pretisni omot iz OPA/alu/PVC–alu, ki vsebuje 7, 30, 60 ali 90 tablet. Na voljo tudi v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih iz OPA/alu/PVC–alu, ki vsebujejo 30 x 1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Taśmowa 7, 02-677, Warszawa, Mazowieckie, Poljska

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

H/19/02634/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 8. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 12. 2022