

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zyban 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 150 mg bupropionijevega klorida, kar ustreza 130 mg bupropiona.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem

Bele, bikonveksne in okrogle filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani oznako GX CH7.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Uporaba tablet Zyban je indicirana pri bolnikih, odvisnih od nikotina, in sicer v kombinaciji z motivacijsko podporo kot pomoč pri odvijanju kajenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih

Priporočamo, da se zdravljenje z zdravilom Zyban uvede v času, ko bolnik še kadi. Ciljni datum opustitve kajenja določimo v prvih dveh tednih zdravljenja, najbolje v drugem tednu.

Začetni odmerek, ki ga bolnik jemlje prvih šest dni, je 150 mg enkrat na dan, sedmi dan zdravljenja pa odmerek povečamo na 150 mg dvakrat na dan.

Med dvema zaporednima odmerkoma mora miniti vsaj 8 ur.

Največji posamezni odmerek ne sme preseči 150 mg, največji skupni dnevni odmerek pa ne 300 mg.

Nespečnost je zelo pogost neželeni dogodek, ki ga lahko ublažimo tako, da bolnik odmerka zdravila Zyban ne vzame tik pred spanjem (vendar pa mora med dvema zaporednima odmerkoma miniti vsaj 8 ur).

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, uporabe zdravila Zyban ne priporočamo. Pri tej skupini bolnikov varnost in učinkovitost tablet Zyban nista bili raziskani.

Starejši ljudje

Pri starejših ljudeh je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Zyban. Večje občutljivosti pri nekaterih starejših posameznikih ni mogoče izključiti. Priporočeni odmerek pri starejših ljudeh je 150 mg enkrat na dan. (glejte poglavje 4.4)

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z okvaro jeter je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Zyban. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je zaradi večje variabilnosti farmakokinetičnih parametrov priporočeni odmerek 150 mg enkrat na dan.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Zyban. Priporočeni odmerek je 150 mg enkrat na dan. (glejte poglavje 4.4)

Način uporabe

Zdravilo Zyban se mora uporabljati v skladu s smernicami za odvajanje kajenja.

Zdravnik, ki predpiše uporabo zdravila Zyban, mora oceniti bolnikovo motiviranost za odvajanje kajenja. Verjetneje je, da bo zdravljenje odvisnosti od kajenja uspelo pri tistih bolnikih, ki so za to motivirani in so pri tem deležni tudi motivacijske podpore.

Bolniki morajo tablete Zyban jemati od 7 do 9 tednov. Če učinek zdravljenja po sedmih tednih ni viden, je zdravljenje treba opustiti.

Tablete Zyban je treba pogoltniti cele. Ne sme se jih lomiti, zdrobiti ali žvečiti, kajti to lahko poveča tveganje za neželene učinke vključno z epileptičnimi napadi.

Tablete Zyban lahko vzamete s hrano ali brez nje (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Prekinitev zdravljenja

Odtegnitvenih reakcij po jemanju zdravila Zyban sicer ne pričakujemo, vendar pa je postopna opustitev zdravljenja kljub temu lahko upravičena.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Zyban je kontraindicirana pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi za bupropion ali katero koli pomožno snov zdravila Zyban,
- ki imajo ali so kdaj imeli epileptične napade,
- ki imajo tumor centralnega živčnega sistema (CŽS),
- pri katerih obstaja možnost, da bi kadar koli med zdravljenjem s tem zdravilom nenadoma opustili čezmerno pitje alkohola oziroma nenadoma opustili zdravljenje s katerim koli zdravilom, pri katerem obstaja znano tveganje za pojav epileptičnih napadov ob opustitvi zdravljenja (še posebej benzodiazepini in njim sorodna zdravila),
- ki imajo ali so kdaj imeli bulimijo ali anoreksijo,
- ki imajo hudo cirozo jeter.

Sočasno jemanje zdravila Zyban in zaviralcev monoaminooksidaz (zaviralci MAO) je kontraindicirano. Med ukinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in začetkom zdravljenja z zdravilom Zyban mora miniti vsaj 14 dni, med ukinitvijo zdravljenja s katerim koli reverzibilnim zaviralcem MAO in uvedbo zdravila ZYBAN pa vsaj 24 ur.

Uporaba zdravila Zyban je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo v anamnezi bipolarno motnjo razpoloženja. Zdravilo Zyban lahko namreč med obdobjem depresije izzove manično epizodo.

Zdravila Zyban ne smemo predpisati bolnikom, ki se že zdravijo s katerim koli drugim zdravilom, ki vsebuje bupropion, saj je pojavnost epileptičnih napadov odvisna od odmerka (in da se izognemo prevelikemu odmerjanju).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Epileptični napadi

Ker je tveganje za pojav epileptičnih napadov odvisno od odmerka bupropiona, se priporočenega odmerka zdravila Zyban ne sme preseči. Pri odmerkih, ki ne presegajo največjega priporočenega dnevnega odmerka (300 mg zdravila Zyban na dan), je pojavnost epileptičnih napadov približno 0,1-odstotna (1/1.000).

Tveganje za pojav epileptičnih napadov med uporabo zdravila Zyban je večje, če pri bolniku obstajajo predispozicijski dejavniki tveganja, ki znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov. Bolniki z omenjenimi predispozicijskimi dejavniki zdravila Zyban ne smejo jemati. Uporabljati ga smejo le v primeru striktno klinične presoje, da bo potencialna zdravstvena korist zaradi opustitve kajenja večja od trenutno možnega povečanega tveganja za pojav epileptičnih napadov. Pri teh bolnikih je ves čas trajanja zdravljenja največji odmerek 150 mg na dan.

Pri vseh bolnikih je treba oceniti možnost obstoja predispozicijskih dejavnikov tveganja, ki med drugim 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); pri bolnikih, ki jim bodo tovrstna zdravila predpisana med zdravljenjem z zdravilom Zyban, je največji odmerek slednjega 150 mg na dan, in sicer ves čas do konca zdravljenja,
- zlorabo alkohola (glejte tudi poglavje 4.3),
- poškodbe glave v anamnezi,
- zdravljenje sladkorne bolezni s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom,
- uporabo spodbujevalcev ali zaviralcev apetita.

Če se med zdravljenjem z zdravilom Zyban pri bolniku pojavijo epileptični napadi, je zdravljenje treba opustiti. V takšnih primerih uporabe zdravila Zyban 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, potrebno izogibati uporabi bupropiona, ki je inhibitor CYP2D6 (glejte poglavje 4.5).

Nevropsihiatrija

Zdravilo Zyban je centralno delujoči zaviralec privzema noradrenalina/dopamina. Poročali so o pojavu nevropsihiatričnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Predvsem pri bolnikih, ki so imeli v anamnezi psihiatrično obolenje, so poročali o pojavu psihotičnih in maničnih simptomov.

Depresija je lahko simptom odtegnitve nikotina. Pri bolnikih, ki so se poskušali odvaditi kajenja, so poročali o pojavu depresije, v redkih primerih tudi o samomorilnem razmišljanju in samomorilnem vedenju (vključno s poizkusi samomora). O teh simptomih so poročali tudi med zdravljenjem z zdravilom Zyban. Večinoma so se pojavili v zgodnjem obdobju zdravljenja.

Bupropion je v nekaterih državah indiciran tudi za zdravljenje depresije. Metaanaliza s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj antidepresivnih zdravil pri odraslih bolnikih s hudimi depresivnimi motnjami in drugimi psihiatričnimi motnjami je pokazala, da je pri mlajših od 25 let tveganje za samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje, povezano z uporabo antidepresivov, večje kot med uporabo placeba.

Zdravniki se morajo zavedati, da pri bolnikih, ki se poskušajo odvaditi kajenja, obstaja možnost za pojav hujših simptomov depresije. Bolniki torej potrebujejo ustrezen zdravniški nasvet.

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

Preobčutljivost

Če se med zdravljenjem z zdravilom Zyban pri bolniku pojavijo preobčutljivostne reakcije, je zdravljenje treba opustiti. Zdravniki se morajo zavedati, da se po opustitvi zdravljenja simptomi preobčutljivostne reakcije 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 preobčutljivostne reakcije lahko vključujejo angioedem, dispnejo/bronhospazem, anafilaksijski šok, multiformni eritem ali Stevens-Johnsonov sindrom. V povezavi s kožnim izpuščajem in drugimi simptomi, ki so nakazovali pozno preobčutljivost, so poročali tudi o bolečinah v sklepih in mišicah ter povišani telesni temperaturi. Ti simptomi lahko spominjajo na serumsko bolezen (glejte poglavje 4.8). Po ukinitvi bupropiona in uvedbi zdravljenja z antihistaminiki ali s kortikosteroidi se simptomi pri večini bolnikov omilijo in sčasoma izginejo.

Hipertenzija

Med klinično uporabo so pri bolnikih, ki so se zdravili samo z bupropionom, in bolnikih, ki so se zdravili z bupropionom v kombinaciji z nikotinskim nadomestnim zdravljenjem, poročali o pojavu hipertenzije. Hipertenzija je bila v nekaterih primerih huda (glejte poglavje 4.8) in je zahtevala takojšnje zdravljenje. O pojavu hipertenzije so poročali tako pri bolnikih, ki so že pred zdravljenjem imeli povišan krvni tlak, kot tudi pri bolnikih, ki so pred zdravljenjem imeli normalen krvni tlak. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zyban je treba preveriti vrednost krvnega tlaka in ga nato med zdravljenjem redno spremljati, še posebej pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom pred začetkom zdravljenja. Če se med zdravljenjem z zdravilom Zyban vrednost krvnega tlaka klinično pomembno poveča, je treba razmisliti o opustitvi zdravljenja.

Skopi podatki iz kliničnih raziskav kažejo, da se odstotek uspešnosti odvajanja kajenja lahko poveča, če se zdravilo Zyban uporablja v kombinaciji z nikotinskim transdermalnim sistemom (NTS). Vendar so v skupini, ki se je zdravila z omenjeno kombinacijo, poročali o večjem odstotku pojavnosti povišanega krvnega tlaka, ki je zahteval urgentno zdravljenje. V primeru kombiniranega zdravljenja z NTS je potrebna previdnost. Priporočamo tedenska merjenja krvnega tlaka. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati tudi podatke, ki se nanašajo na NTS.

Posebne skupine bolnikov

Starejši ljudje - Med klinično uporabo zdravila Zyban niso ugotovili, da bi se prenašanje zdravila pri starejših ljudeh kakor koli razlikovalo od prenašanja pri drugih odraslih bolnikih. Vendar pa večje občutljivosti pri nekaterih starejših posameznikih ne moremo izključiti; iz tega razloga pri teh bolnikih priporočamo odmerke 150 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter - Presnova bupropiona v jetih je obsežna. Pri tem nastajajo aktivni presnovki, ki se presnavljajo še naprej. V primerjavi z zdravimi prostovoljci pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter niso opazili statistično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih 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 Zyban. Priporočamo odmerke 150 mg enkrat na dan.

Vse bolnike z okvaro jeter je treba skrbno nadzirati glede možnega pojava neželenih učinkov (npr. nespečnost, suha usta, epileptični napadi), ki lahko kažejo na povečane vrednosti zdravila ali njegovih presnovkov.

Bolniki z okvaro ledvic - Bupropion se v glavnem izloča z urinom v obliki presnovkov. Pri bolnikih z okvaro ledvic priporočamo odmerke 150 mg enkrat na dan, saj se bupropion in njegovi presnovki v primeru oslabiljenega delovanja ledvic lahko kopičijo v obsegu, večjem od običajnega (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolnike je treba skrbno nadzirati glede možnega pojava neželenih učinkov, ki lahko kažejo na povečane vrednosti zdravila ali njegovih presnovkov.

Neprimerne poti uporabe

Zdravilo Zyban je namenjeno le za peroralno uporabo. Poročali so o inhaliranju zdrobljenih tablet ali injiciranju raztopljenega bupropiona, kar lahko vodi v takojšnje sproščanje, hitrejšo absorpcijo in potencialno predoziranje. V primeru intranazalne ali parantalne uporabe bupropiona so poročali o epileptičnih napadih in/ali smrti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bolniki, ki se zdravijo z zdravili, za katera je znano, da znižujejo prag za pojavnost epileptičnih napadov, smejo zdravilo Zyban uporabljati le v primeru striktno klinične presoje, da bo potencialna zdravstvena korist zaradi opustitve kajenja večja od trenutno možnega povečanega tveganja za pojav epileptičnih napadov (glejte poglavje 4.4).

Učinek bupropiona na druga zdravila:

Čeprav se ne presnavljata z izoencimom CYP2D6, bupropion in njegov glavni presnovek hidroksibupropion zavirata presnovno pot preko CYP2D6. Pri zdravih prostovoljcih za katere je znano, da dobro presnavljajo preko izoencima CYP2D6, je sočasno dajanje bupropionijevega klorida in dezipramina povzročilo znatno (2- do 5-kratno) povečanje C_{max} in AUC dezipramina. Zaviralni učinek na CYP2D6 je trajal še vsaj 7 dni po prejemu zadnjega odmerka bupropionijevega klorida.

S sočasno uporabo zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, ki se prvenstveno presnavljajo s CYP2D6, je treba začeti v spodnjem delu odmernega intervala teh zdravil. Med ta zdravila spadajo nekateri antidepresivi (npr. dezipramin, imipramin, paroksetin), antipsihotiki (npr. risperidon, tioridazin), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. metoprolol) in antiaritmiki skupine 1C (npr. propafenon, flekainid). Če se bolnik s tovrstnimi zdravili že zdravi in se mu predpiše še zdravilo Zyban, je treba razmisliti o upravičenosti zmanjšanja odmerka prvotnega zdravila. V takšnih primerih je treba skrbno razmisliti o pričakovanih koristih zdravljenja z zdravilom Zyban in jih primerjati z možnim tveganjem.

Zdravila, ki se za dosego učinkovitosti, predhodno aktivirajo s presnovo s CYP2D6, (npr. tamoksifen), so lahko manj učinkovita, kadar se uporabljajo sočasno z inhibitorji CYP2D6, kot je bupropion (glejte poglavje 4.4).

Čeprav se citalopram prvenstveno ne presnavlja s CYP2D6, je v eni klinični študiji bupropion povečal C_{max} citaloprama za 30%, AUC citaloprama pa za 40%.

Sočasna uporaba digoksina z bupropionom lahko zniža raven digoksina. Pri zdravih prostovoljcih, se je AUC 0–24 ur digoksina zmanjšala, ledvični očistek pa se je povečal, kar temelji na podatkih primerjave med študijami. Zdravniki se morajo zavedati, da se ob prenehanju jemanja bupropiona, ravni digoksina lahko zvišajo, zato je bolnike potrebno nadzirati glede morebitnih toksičnih učinkov digoksina.

Učinek drugih zdravil na bupropion:

Bupropion se presnavlja do svojega glavnega aktivnega presnovka hidroksibupropiona predvsem s citokromom P450 CYP2B6 (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki lahko vplivajo na presnovo bupropiona preko izoencima CYP2B6 (npr. CYP2B6 substrati: ciklofosamid, ifosfamid in CYP2B6 zaviralci: orfenadrin, tiklopidin, klopidoogrel), lahko privede do povečanih plazemskih koncentracij bupropiona ter nižjih vrednosti aktivnega presnovka hidroksibupropiona. 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 bupropiona.

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 (Kaletra) dvakrat na dan zmanjšal izpostavljenost bupropionu ter njegovim glavnim presnovkom v odvisnosti od odmerka za približno 20 do 80% (glejte poglavje 5.2). Podobno je efavirenz 600 mg enkrat na dan v dveh tednih zmanjšal izpostavljenost bupropionu za približno 55% pri zdravih prostovoljcih. Bolniki, ki prejemajo katerokoli od teh zdravil sočasno z bupropionom, bi tako potrebovali povečan odmerek bupropiona, toda največji priporočeni odmerek bupropiona ne sme biti prekoračen.

Transdermalna uporaba nikotina v obliki obližev nima vpliva na farmakokinetične lastnosti bupropiona in njegovih presnovkov.

Druge interakcije:

Kajenje je povezano s povečano aktivnostjo CYP1A2. Po opustitvi kajenja lahko pride do zmanjšanega očistka zdravil, ki se presnavljajo s tem encimom, in posledično tudi do povečanih vrednosti v plazmi. To je lahko še posebej pomembno pri tistih zdravilih, ki se prvenstveno presnavljajo s CYP1A2 in imajo ozko terapevtsko okno (npr. teofilin, takrin in klopidoogrel). Klinične posledice opustitve kajenja na druga zdravila, ki se deloma presnavljajo s CYP1A2 (npr. imipramin, olanzapin, klomipramin in fluvoksamin), niso znane. Skopi podatki še kažejo, da kajenje lahko inducira tudi presnovo flekainida in pentazocina.

Pri predpisovanju zdravila Zyban bolnikom, ki se zdravijo bodisi z levodopo bodisi z amantadinom je potrebna previdnost. Skopi 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 bupropiona in alkohola, vendar pa so pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z zdravilom Zyban uživali alkohol, v redkih primerih poročali o pojavu neželenih nevropsihiatričnih dogodkov ali o zmanjšani toleranci za alkohol. Med zdravljenjem z zdravilom Zyban mora biti uživanje alkohola minimalno oziroma se mu je treba povsem odpovedati.

Ker zaviralci monoaminooksidaz A in B prav tako stopnjujejo kateholaminergični mehanizem (mehanizem se sicer od mehanizma pri bupropionu razlikuje), je sočasna uporaba zdravila Zyban in zaviralcev MAO kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V primeru sočasne uporabe obstaja večja možnost za pojav neželenih reakcij. Med ukinitvijo zdravljenja s katerim koli ireverzibilnim zaviralcem MAO in uvedbo zdravila Zyban mora miniti vsaj 14 dni, med ukinitvijo zdravljenja s katerim koli reverzibilnim zaviralcem MAO in uvedbo zdravila Zyban pa vsaj 24 ur.

Glede na klinične študije se izpostavljenost bupropionu lahko poveča, kadar se bupropion tablete s podaljšanim sproščanjem vzame z obrokom z visoko vsebnostjo maščob (glejte poglavje 5.2).

Interakcije z laboratorijskimi preiskavami

Opisano je, da bupropion vpliva na preiskave, ki se uporabljajo za nekatera hitra presejanja urina za zdravila, kar lahko povzroči lažno pozitivne izvide, zlasti za amfetamine. Za potrditev pozitivnega rezultata je treba uporabiti bolj specifično alternativno kemično metodo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nekatere epidemiološke študije izidov nosečnosti so po izpostavljenosti matere bupropionu v prvem trimesečju nosečnosti pokazale povezanost le-te 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 Zyban se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Nosečnice je treba spodbujati, naj kajenje opustijo brez uporabe farmakoterapije.

Dojenje

Bupropion in njegovi presnovki se izločajo z materinim mlekom. Pri odločitvi, ali se odpovedati dojenju ali odpovedati zdravljenju z zdravilom Zyban, se mora upoštevati korist dojenja za novorojenčka/dojenčka in korist zdravljenja z zdravilom Zyban za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Tako kot druga zdravila, ki delujejo na CŽS, lahko tudi bupropion vpliva na zmožnost opravljanja del, ki zahtevajo preiščljeno ravnanje ali motorične in kognitivne spretnosti. Poročali so tudi, da zdravilo Zyban povzroča omotico in vrtoglavico. Pred vožnjo vozil ali upravljanjem s stroji morajo biti bolniki previdni, dokler niso povsem prepričani, da zdravilo Zyban ni zmanjšalo njihove sposobnosti za tovrstna opravila.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni podatki o neželenih učinkih, ki temeljijo na kliničnih izkušnjah. Razdeljeni so glede na pojavnost in organski sistem. Pomembno je vedeti, da je odvajanje kajenja pogosto povezano s simptomi odtegnitve nikotina (npr. agitacija, nespečnost, tremor, znojenje), nekateri od njih pa so lahko tudi neželeni učinki zdravila Zyban.

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost. Pri tem je upoštevan naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznane pogostnosti (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	neznana	Anemija, levkopenija in trombocitopenija.
Bolezni imunskega sistema *	pogosti	Preobčutljivostne reakcije, kot je urtikarija.
	redki	Hujše preobčutljivostne reakcije vključno z angioedemom, dispnejo/bronhospazmom in anafilaksijskim šokom. V povezavi s kožnim izpuščajem in drugimi simptomi, ki so nakazovali pozno preobčutljivost, so poročali tudi o bolečinah v sklepih in mišicah ter povišani telesni temperaturi. Ti simptomi lahko spominjajo na serumske bolezni.
Presnovne in prehranske motnje	občasni	Anoreksija.
	redki	Nihanje vrednosti glukoze v krvi.
	neznana	Hiponatremija.
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	Nespečnost (glejte poglavje 4.2).
	pogosti	Depresija (glejte poglavje 4.4), agitacija, anksioznost.
	občasni	Zmedenost.
	redki	Razdražljivost, sovražnost, halucinacije, depersonalizacija, nenavadne sanje vključno z nočnimi morami.
	zelo redki	Blodnje, paranojne ideje, nemirnost, agresija.
	neznana	Samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ***, psihoza
Bolezni živčevja	pogosti	Tremor, motnje koncentracije, glavobol, omotica, motnje okusa.
	redki	Epileptični napadi (glejte spodaj)**, distonija, ataksija, parkinsonizem, motnje koordinacije, motnje spomina, parestezija, sinkopa.
Očesne bolezni	občasni	Motnje vida.
Ušesne bolezni, vključno z motnjami	občasni	Zvenenje/piskanje v glavi ali ušesih. (tinitus)

labirinta		
Srčne bolezni	občasni	Tahikardija.
	redki	Palpitacije.
Žilne bolezni	občasni	Povišan krvni tlak (včasih močno) in zardevanje.
	redki	Vazodilatacija, ortostatska hipotenzija.
Bolezni prebavil	pogosti	Suha usta in gastrointestinalne motnje vključno z navzeo, bruhanjem, abdominalno bolečino in zaprtjem.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	Povišane vrednosti jetrnih encimov, zlatenica, hepatitis.
Bolezni kože in podkožja*	pogosti	Kožni izpuščaj, srbenje, znojenje.
	redki	Poročali so tudi o multififormnem eritemu in Stevens-Johnsonovem sindromu. Poslabšanje psoriaze.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki	Trzanje.
Bolezni sečil	redki	Spremenjena pogostnost uriniranja in/ali zastoj urina.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	Povišana telesna temperatura.
	občasni	Bolečine v prsih in astenija.

*Preobčutljivost se lahko kaže kot kožne reakcije. 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 krči. Posledica te vrste krčev je lahko v nekaterih primerih post-iktalna zmedenost ali motnja spomina (glejte poglavje 4.4).

*** Med zdravljenjem 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 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

Simptomi in znaki

Poročali so o akutnem zaužitju odmerkov, ki so za 10-krat presegali največji terapevtski odmerek. Razen dogodkov, ki so navedeni kot neželeni učinki, je preveliko odmerjanje povzročilo tudi zaspanost, izgubo zavesti in/ali spremembe EKG-ja, kot so motnje prevajanja (vključno s podaljšanjem QRS intervala), aritmije in tahikardija. Poročali so tudi o podaljšanju intervala QT, kar se je večinoma povezovalo s podaljšanjem QRS intervala in povečanim srčnim utripom. Večina bolnikov je okrevala brez posledic. V redkih primerih pa so v povezavi s krepko prevelikim odmerjanjem bupropiona poročali tudi o smrtnih izidih.

Zdravljenje: V primeru prevelikega odmerjanja svetujemo sprejem v bolnišnico. Potreben je nadzor EKG-ja in vitalnih znakov.

Zagotoviti je treba ustrezno prehodnost dihalnih poti ter ustrezno oksigenacijo in ventilacijo. Priporočamo tudi 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: Zdravila za zdravljenje zasvojenosti z nikotinom, oznaka ATC: N07BA02.

Mehanizem delovanja

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

Mehanizem, s katerim bupropion pomaga premagovati željo po kajenju, ni znan. Predvidevamo pa, da k takemu delovanju pripomorejo noradrenergični in/ali dopaminergični mehanizmi.

Klinična varnost

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

V retrospektivni študiji med več kot tisoč izpostavljenostmi bupropionu v prvem trimesečju nosečnosti 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 poročanjem 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 nosečnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih, ki so zaužili 150 mg bupropionijevega klorida v obliki tablete s podaljšanim sproščanjem, so največje plazemske koncentracije ($C_{\max}$) znašale približno 100 nanogramov na mililiter, dosežene pa so bile približno 2,5 do 3 ure po zaužitju. Po enkratnem zaužitju odmerkov od 50 do 200 mg in po ponavljajočem se jemanju odmerkov od 300 do 450 mg/dan vrednosti AUC in $C_{\max}$ bupropiona ter njegovih aktivnih presnovkov hidroksibupropiona in treohidrobupropiona naraščajo sorazmerno z velikostjo odmerka. Vrednosti $C_{\max}$ in AUC hidroksibupropiona so večje od vrednosti $C_{\max}$ in AUC bupropiona, in sicer $C_{\max}$ za približno 3-krat, AUC pa za približno 14-krat. $C_{\max}$ treohidrobupropiona je primerljiva s $C_{\max}$ bupropiona, AUC treohidrobupropiona pa je približno 5-krat večja od AUC bupropiona. Hidroksibupropion in treohidrobupropion dosežeta največje plazemske vrednosti približno 6 ur po zaužitju enkratnega odmerka bupropiona. Plazemske vrednosti eritrohidrobupropiona (aktivne izomere treohidrobupropiona) po zaužitju enkratnega odmerka bupropiona niso merljive.

Pri ponavljajočem jemanju bupropiona v odmerku 150 mg dvakrat na dan je $C_{\max}$ bupropiona podobna tisti po enkratnem zaužitju. Vrednosti $C_{\max}$ hidroksibupropiona in treohidrobupropiona v stanju ravnotežja so večje od vrednosti $C_{\max}$ po enkratnem zaužitju odmerka, in sicer $C_{\max}$ hidroksibupropiona za približno 4-krat, $C_{\max}$ treohidrobupropiona pa za približno 7-krat. Plazemske vrednosti eritrohidrobupropiona so primerljive s plazemskimi vrednostmi bupropiona v stanju ravnotežja. Bupropion in njegovi presnovki dosežejo stanje ravnotežja v 5 do 8 dneh. Absolutna biološka uporabnost bupropiona ni znana. Podatki o izločanju z urinom kažejo, da se absorbira vsaj 87 % odmerka bupropiona.

Dve študiji z bupropion 150mg tabletami s podaljšanim sproščanjem na zdravih prostovoljcih sta pokazali, da se izpostavljenost bupropionu lahko poveča, kadar se zdravilo vzame skupaj s hrano. Kadar se je zdravilo vzelo po zajtrku z visoko vsebnostjo maščob, se je največja plazemska koncentracija bupropiona ($C_{\max}$) povečala za 11%, in 35% v dveh študijah, medtem ko se je izpostavljenost bupropionu (AUC) povečala za 16% in 19%.

Porazdelitev

Porazdelitev bupropiona je obsežna. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 2000 litrov.

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

Bupropion in njegovi aktivni presnovki se izločajo v materino mleko. Študije na živalih kažejo, da bupropion in njegovi aktivni presnovki prehajajo preko krvno-možganske pregrade in placentе.

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 presnavlja do svojega glavnega aktivnega presnovka hidroksibupropiona 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).

Možnih zaviralnih učinkov 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).

Po zaužitju enega samega 150 mg odmerka bupropiona se C_{max} , razpolovna doba, T_{max} , AUC ali očistek bupropiona ali njegovih glavnih presnovkov med kadilci in nekadilci bistveno ne razlikujejo.

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

Izločanje

Po zaužitju 200 mg z radioaktivnim izotopom ogljika označenega bupropiona (^{14}C -bupropion) pri ljudeh se je 87 % 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. Manj kot 10 % z radioaktivnim izotopom ogljika označenega odmerka se je z urinom izločilo v obliki aktivnih presnovkov.

Srednji navidezni očistek po peroralni uporabi bupropionijevega klorida znaša približno 200 litrov/uro, srednja razpolovna doba bupropiona pa približno 20 ur.

Eliminacijska razpolovna doba hidroksibupropiona je približno 20 ur. Eliminacijski razpolovni dobi treohidrobupropiona in eritrohidrobupropiona sta daljši. Eliminacijska razpolovna doba treohidrobupropiona je 37 ur, eliminacijska razpolovna doba eritrohidrobupropiona pa 33 ur.

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je lahko zmanjšano izločanje bupropiona in njegovih aktivnih glavnih presnovkov. Omejena količina podatkov pri bolnikih v končnem stadiju odpovedi ledvic ali zmerni do hudi okvari ledvic kaže, da je bila izpostavljenost bupropionu in/ali njegovim presnovkom povečana. (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Farmakokinetične lastnosti bupropiona in njegovih aktivnih presnovkov se pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter statistično pomembneje ne razlikujejo od farmakokinetičnih lastnosti pri zdravih prostovoljcih. Med posameznimi bolniki so sicer opazili večjo variabilnost farmakokinetičnih lastnosti (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hudo cirozo jeter sta bili vrednosti C_{max} in AUC bupropiona znatneje povečani, in sicer C_{max} za 70 %, AUC pa za 3-krat. Omenjeni vrednosti sta bili v primerjavi z vrednostmi pri zdravih prostovoljcih tudi bolj variabilni. V primerjavi z zdravimi prostovoljci je bila srednja razpolovna doba za približno 40 % daljša. Pri hidroksibupropionu so bile srednje vrednosti C_{max} manjše (za približno 70 %), srednje vrednosti AUC večje (za približno 30 %), srednje vrednosti T_{max} poznejše (za približno 20 ur) in srednje vrednosti razpolovnih dob daljše (za približno 4-krat) kot pri zdravih prostovoljcih. Pri treohidrobupropionu in eritrohidrobupropionu so bile srednje vrednosti C_{max} manjše (za približno 30 %), srednje vrednosti AUC večje (za približno 50 %), srednje vrednosti T_{max} poznejše (za približno 20 ur) in srednje vrednosti razpolovnih dob daljše (za približno 2-krat) kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3).

Starejši ljudje

Rezultati farmakokinetičnih študij pri starostnikih niso enotni. Študija, v kateri so bolniki prejeli en sam odmerek, je pokazala, da se farmakokinetične lastnosti bupropiona in njegovih presnovkov pri starostnikih ne razlikujejo od farmakokinetičnih lastnosti pri mlajših odraslih bolnikih. Z drugo farmakokinetično študijo, v kateri so bolniki bodisi prejeli en sam odmerek bodisi prejemale več odmerkov, kaže, da se pri starostnikih 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).

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 študijah na živalih, ki so prejemale nekajkrat večje odmerke od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, so med drugim ugotovili tudi naslednje od odmerka odvisne simptome: ataksija in konvulzije pri podganah, splošna oslabelost, tresenje in bruhanje pri psih ter povečana smrtnost pri obeh živalskih vrstah. Zaradi encimske indukcije pri živalih (vendar ne pri ljudeh) je bila sistemska izpostavljenost živali podobna sistemski izpostavljenosti ljudi po največjem priporočenem odmerku.

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

mikrokristalna celuloza (E460)

hipromeloza (E464)

cisteinijev klorid monohidrat

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)

makrogol 400 (E430)

titanov dioksid (E171)

karnauba vosek (E903)

Črnilo za tisk

črn železov oksid (E172)

izopropil alkohol

propilenglikol (E1520)

hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

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 ovojnine in vsebina

Škatla, ki vsebuje 60 filmsko obloženih tablet (6 hladno oblikovanih pretisnih omotov po 10 tablet, varnih za otroke, iz poliamida/aluminija/polivinilklorida s prekrivno papirnato folijo).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/02/01726/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 10. 01. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 07. 02. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 9. 2018