

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Zyban[®], 150mg, tableta sa produženim oslobađanjem

INN: bupropion

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 150mg bupropion-hidrohlorida.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti Odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje koje sa jedne strane imaju crnim mastilom odštampanu oznaku "GX CH7".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primena leka Zyban, tableta sa produženim oslobađanjem je indikovana kao pomoć pri odvikavanju od pušenja u kombinaciji sa motivacionom podrškom kod pacijenata zavisnih od nikotina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primena leka kod odraslih osoba

Preporučuje se da se primena terapije započne dok pacijent još uvek puši i da se odredi „ciljni datum prekida” unutar perioda od prve dve nedelje primene terapije lekom Zyban, poželjno u drugoj nedelji terapije.

Inicijalna doza leka koju pacijent uzima prvih šest dana je 150 mg dnevno, a zatim se sedmog dana doza povećava na 150 mg dva puta dnevno.

Potrebno je da postoji interval od najmanje 8 časova između primene uzastopnih doza.

Maksimalna pojedinačna doza ne sme da pređe dozu od 150 mg i maksimalna ukupna dnevna doza ne sme da pređe dozu od 300 mg.

Nesanica je veoma čest neželjeni događaj, koje se može ograničiti izbegavanjem primene doza leka Zyban pre spavanja (obezbeđujući da postoji najmanje 8 časova između primene doza leka).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka kod pacijenata mlađih od 18. godine života, s obzirom da kod ovih pacijenata nije procenjena bezbednost i efikasnost primene leka Zyban.

Stariji pacijenti

Lek Zyban treba primenjivati uz oprez kod starijih pacijenata. Ne može se isključiti veća osetljivost kod pojedinih starijih pacijenata. Preporučena doza leka kod starijih pacijenata iznosi 150 mg jednom dnevno (videti Odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Zyban treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Zbog povećane varijabilnosti u farmakokinetici kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije, preporučena doza leka kod navedenih pacijenata iznosi 150 mg jednom dnevno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Lek Zyban treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Preporučena doza leka kod navedenih pacijenata iznosi 150 mg jednom dnevno (videti Odeljak 4.4).

Način primene

Lek Zyban treba primenjivati u skladu sa zvaničnim preporukama za odvikavanje od pušenja.

Lekari koji propisuju lek treba da procene motivisanost pacijenta za odvikavanje od pušenja. Verovatnoća uspeha primene terapija za odvikavanje od pušenja je veća kod pacijenata koji su motivisani da prekinu sa pušenjem i koji imaju motivacionu podršku.

Pacijente treba lečiti tokom perioda 7 do 9 nedelja. Ukoliko nakon sedam nedelja primene terapije nije uočljiv efekat, terapiju treba prekinuti.

Tabletu leka Zyban treba progutati celu. Tablete ne treba seći, mrviti ili žvakati, jer navedeno može dovesti do povećanja rizika od nastanka neželjenih dejstava, uključujući epileptične napade.

Lek Zyban se može primenjivati uz obrok ili nezavisno od njega (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Prekid terapije

Iako se ne očekuje pojava apstinencijalnih reakcija nakon prekida primene leka Zyban, može se razmotriti period postepenog smanjenja doze leka.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Zyban je kontraindikovana kod pacijenata sa preosetljivošću na bupropion ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenu u Odeljku 6.1.

Primena leka Zyban je kontraindikovana kod pacijenata sa postojećim konvulzivnim oboljenjem ili postojanjem konvulzija u anamnezi.

Primena leka Zyban je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatim postojećim tumorom centralnog nervnog sistema (CNS).

Primena leka Zyban je kontraindikovana kod pacijenata koji se, u bilo kom trenutku tokom primene terapije, podvrgavaju iznenadnom prekidu upotrebe alkohola ili bilo kog medicinskog proizvoda za koji je poznato da je prekid primene udružen sa javljanjem konvulzija (posebno benzodiazepina i benzodiazepinima sličnih sredstava).

Primena leka Zyban je kontraindikovana kod pacijenata sa postojećom ili ranijom dijagnozom bulimije ili *anorexia nervosa-e*.

Primena leka Zyban je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom cirozom jetre.

Kontraindikovana je istovremena primena leka Zyban i inhibitora monoamino-oksidge (MAOI). Potrebno je da protekne najmanje 14 dana između prekida primene ireverzibilnih MAOI i započinjanja primene terapije lekom Zyban. U slučaju primene reverzibilnih MAOI, dovoljan je period od 24 časa.

Primena leka Zyban je kontraindikovana kod pacijenata sa postojanjem bipolarnog poremećaja u anamnezi, s obzirom da može precipitirati nastanak manične epizode tokom depresivne faze oboljenja.

Lek Zyban ne treba primenjivati kod pacijenata koji primenjuju bilo koje druge medicinske proizvode koji sadrže bupropion, s obzirom da je učestalost pojave konvulzivnih napada dozno zavisna, kao i u cilju sprečavanja predoziranja.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Konvulzije

Ne sme se prekoračiti preporučena doza leka Zyban, s obzirom da je primena bupropiona udružena sa dozno zavisnim rizikom od nastanka konvulzija. Pri primeni leka u dozama do maksimalne preporučene dnevne doze (300 mg leka Zyban dnevno), učestalost pojave konvulzija iznosi približno 0,1% (1/1000).

Postoji povećan rizik od pojave konvulzija prilikom primene leka Zyban u prisustvu predisponirajućih faktora rizika, koji snižavaju prag za nastanak konvulzija. Lek Zyban se ne sme primenjivati kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima rizika, osim ukoliko postoji uverljivo kliničko opravdanje, kojim potencijalna medicinska korist od odvikavanja od pušenja prevazilazi potencijalno povećani rizik od nastanka konvulzija. Kod navedenih pacijenata je potrebno razmotriti mogućnost primene maksimalne doze od 150 mg leka dnevno tokom trajanja terapije.

Kod svih pacijenata je potrebno proceniti postojanje predisponirajućih faktora rizika, koji uključuju dalje navedeno:

- istovremenu primenu drugih lekova za koje je poznato da snižavaju prag za nastanak konvulzija (npr. antipsihotici, antidepresivi, antimalarici, tramadol, teofilin, sistemski steroidi, hinoloni i antihistaminici sa sedativnim dejstvom); tokom primene leka Zyban kod pacijenata kojima su propisani navedeni lekovi, potrebno je razmotriti mogućnost primene maksimalne dnevne doze od 150 mg leka, u cilju održanja terapije
- zloupotrebu alkohola (takođe videti Odeljak 4.3)
- povrede glave u anamnezi
- dijabetes lečen hipoglikemicima ili insulinom
- primenu stimulanasa ili proizvoda za smanjenje apetita (engl. *anorectic products* - anorektičkih proizvoda).

Primenu leka Zyban je potrebno prekinuti i ne treba otpočinjati ponovo kod pacijenata kod kojih se jave konvulzije tokom primene terapije.

Interakcije (videti Odeljak 4.5)

Može doći do izmene nivoa bupropiona ili njegovih metabolita u plazmi usled farmakokinetičkih interakcija, što može povećati mogućnost za nastanak neželjenih dejstava (npr. suva usta, nesanica, konvulzije).

Zato je neophodan oprez prilikom istovremene primene bupropiona sa lekovima koji mogu indukovati ili inhibirati metabolizam bupropiona.

Bupropion inhibira metabolizam pomoću citohroma P450 2D6. Savetuje se oprez prilikom istovremene primene lekova koji se metabolišu navedenim enzimom.

U literaturi je pokazano da primena lekova koji inhibiraju CYP2D6 može dovesti do smanjenja koncentracija endoksifena, koji je aktivni metabolit tamoksifena. Stoga je potrebno da se, kada god je to moguće, izbegava primena bupropiona, koji je inhibitor CYP2D6, tokom primene terapije tamoksifenom (videti Odeljak 4.5).

Neuropsihijatrija

Lek Zyban je centralno delujući inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina/dopamina. Prijavljena je pojava neuropsihijatrijskih reakcija (videti Odeljak 4.8). Posebno je prijavljena pojava psihotične i manične simptomatologije uglavnom kod pacijenata sa poznatim psihijatrijskim oboljenjem u anamnezi.

Depresivno raspoloženje može biti simptom obustave upotrebe nikotina. Pojava depresije, koja retko uključuje suicidalnu ideaciju i ponašanje (uključujući pokušaj suicida), je bila prijavljena kod pacijenata koji su podvrgnuti pokušaju odvikavanja od pušenja. Pojava navedenih simptoma je takođe bila prijavljena tokom primene terapije lekom Zyban i generalno se javljala rano tokom primene terapijskog režima.

U pojedinim zemljama bupropion je indikovano u terapiji depresije. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja primene antidepresiva kod odraslih osoba sa velikim (*major*) depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima, ukazala je na povećan rizik od suicidalnog razmišljanja i ponašanja udruženog sa primenom antidepresiva, u poređenju sa primenom placeba kod pacijenata mlađih od 25. godine života.

Potrebno je da klinički lekari budu svesni mogućnosti nastanka značajne depresivne simptomatologije kod pacijenata koji se podvrgavaju pokušaju odvikavanja od pušenja i da, u skladu sa navedenim, posavetuju pacijente.

Podaci dobijeni na životinjama ukazuju na mogućnost zloupotrebe leka. Međutim, klinička ispitivanja mogućnosti zloupotrebe kod ljudi i obimno kliničko iskustvo pokazuju da bupropion ima nizak potencijal za zloupotrebu.

Hipersenzitivnost

Primenu leka Zyban je potrebno prekinuti u slučaju da se kod pacijenata tokom terapije pojavi reakcija preosetljivosti. Klinički lekari bi trebalo da budu svesni mogućnosti razvoja simptoma ili njihove ponovne pojave nakon prekida primene terapije lekom Zyban i potrebno je da obezbede da je simptomatska terapija primenjena tokom odgovarajućeg vremenskog perioda (najmanje nedelju dana). Simptomi su obično kožni osip, pruritus, urtikariju ili bol u grudima, ali reakcije ozbiljnijeg karaktera mogu da uključe angioedem, dispneu/bronhospazam, anafilaktički šok, *erythema multiforme* ili *Stevens-Johnson* sindrom. Takođe je prijavljena pojava artralgijske, mialgijske ili groznice udruženih sa osipom i drugim simptomima koji ukazuju na nastanak odložene preosetljivosti. Navedeni simptomi mogu da podsećaju na serumske bolesti (videti Odeljak 4.8). Kod većine pacijenata dolazi do poboljšanja simptoma nakon prekida primene bupropiona i započinjanja primene terapije antihistaminicima ili kortikosteroidima, i tokom vremena simptomi se povlače.

Hipertenzija

U kliničkoj praksi, pojava hipertenzije, koja u pojedinim okolnostima može biti ozbiljnog karaktera (videti Odeljak 4.8.) i može da zahteva akutnu primenu terapije, je prijavljena kod pacijenata kojima je primenjen bupropion kao monoterapija i u kombinaciji sa nikotinskom supstitucionom terapijom. Navedena pojava je uočena kod pacijenata sa i bez prethodno postojeće hipertenzije. Pri započinjanju primene terapije potrebno je da se obezbedi da krvni pritisak bude u fiziološkim vrednostima, i da se naknadno prati, posebno kod pacijenata sa prethodno postojećom hipertenzijom. U slučaju pojave povećanja krvnog pritiska od kliničkog značaja, savetuje se razmatranje prekida primene leka Zyban.

Ograničeni podaci dobijeni iz kliničkih ispitivanja ukazuju da se veći stepen odvikavanja od pušenja može postići istovremenom primenom leka Zyban sa nikotinskim transdermalnim sistemom (NTS). Međutim, zabeležena je veća učestalost hipertenzije koja je nastala kao posledica terapije u grupi koja je primenjivala kombinovanu terapiju. U slučaju primene kombinovane terapije sa NTS, savetuje se oprez i preporučuje se da se krvni pritisak nedeljno kontroliše. Pre započinjanja primene kombinovane terapije, lekari koji propisuju lek bi trebalo da prouče sažetak karakteristika leka odgovarajućeg NTS.

Posebne grupe pacijenata

Starije osobe – Kliničko iskustvo sa primenom bupropiona nije pokazalo postojanje razlika u toleranciji između starijih osoba i ostalih odraslih pacijenata. Međutim, ne može se isključiti veća osetljivost pojedinih starijih osoba; stoga se kod navedenih pacijenata preporučuje primena doze od 150 mg leka jednom dnevno (videti Odeljak 4.2 i Odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem jetre – Bupropion se intenzivno metaboliše u jetri do aktivnih metabolita, koji se dalje metabolišu. Nisu uočene statistički značajne razlike u farmakokinetici bupropiona kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom jetre u poređenju sa zdravim volonterima, ali je pokazana veća varijabilnost koncentracija bupropiona u plazmi između individualnih pacijenata. Stoga lek Zyban treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre i kod navedenih pacijenata preporučena doza leka iznosi 150 mg jednom dnevno.

Potrebno je pažljivo pratiti stanje svih pacijenata sa hepatičkim oštećenjem, radi otkrivanja mogućih neželjenih dejstava (npr. nesanica, suva usta, konvulzije) koja mogu ukazati na visoke nivoe leka ili metabolita.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega – Bupropion se uglavnom izlučuje urinom u obliku metabolita. Zato, preporučena doza leka kod pacijenata sa oštećenjem bubrega iznosi 150 mg jednom dnevno, s obzirom da se bupropion i njegovi aktivni metaboliti mogu akumulirati u većem stepenu od uobičajenog (videti Odeljak 4.2 i Odeljak 5.2). Potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenta radi otkrivanja mogućih neželjenih dejstava koja mogu ukazati na visoke koncentracije leka ili metabolita.

Interferencija kod testiranja urina

S obzirom na to da bupropion ima hemijsku strukturu nalik strukturi amfetamina, može ometati rezultate ispitivanja pojedinih brzih testova urina, i dati lažno pozitivni rezultat, posebno za amfetamine. Dobijeni pozitivni rezultati obično se moraju potvrditi specifičnijom metodom.

Neadekvatni načini primene

Lek Zyban je namenjen isključivo za oralnu primenu. Prijavljeno je inhaliranje zdrobljenih tableta ili primena rastvorenog bupropiona injekcijom, što može da dovede do brzog oslobađanja, brže resorpcije i mogućeg predoziranja lekom. Prijavljene su konvulzije i/ili smrtni slučajevi kada se bupropion primenjivao intranazalno ili parenteralnom injekcijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod pacijenata kod kojih se primenjuju medicinski proizvodi za koje je poznato da snižavaju prag za nastanak konvulzija, lek Zyban se mora primenjivati samo ukoliko postoji jasno kliničko opravdanje, prema kome potencijalna medicinska korist od odvikavanja od pušenja prevazilazi povećani rizik od nastanka konvulzija (videti Odeljak 4.4).

Dejstvo bupropiona na druge medicinske proizvode:

Iako se ne metaboliše pomoću izoenzima CYP2D6, bupropion i njegov glavni metabolit, hidroksibupropion, inhibiraju metabolički put CYP2D6. Istovremena primena bupropion hidrohlorida i dezipramina kod zdravih dobrovoljaca, za koje je poznato da su ekstenzivni metabolizeri CYP2D6 izoenzima, dovela je do velikog (dva puta do pet puta) povećanja C_{max} i PIK dezipramina. Inhibicija CYP2D6 je bila prisutna tokom najmanje 7 dana nakon primene poslednje doze bupropion-hidrohlorida.

Istovremena primena sa lekovima sa uskim terapijskim indeksom, koji se najvećim delom metabolišu pomoću CYP2D6, trebalo bi da bude inicirana na donjoj granici doznog opsega istovremeno primenjenog medicinskog proizvoda. Navedeni medicinski proizvodi uključuju pojedine antidepresive (npr. dezipramin, imipramin, paroksetin), antipsihotike (npr. risperidon, tiordazin), beta-blokatore (npr. metoprolol) i antiaritmike tipa +ogkC (npr. propafenon, flekainid). Ukoliko se lek Zyban dodaje terapijskom režimu

pacijenta koji već upotrebljava navedeni medicinski proizvod, potrebno je razmotriti mogućnost smanjenja doze inicijalno primenjenog medicinskog proizvoda. U navedenim slučajevima je potrebno pažljivo uporediti očekivanu korist primene terapije lekom Zyban, u odnosu na potencijalne rizike.

Lekovi kojima je potrebna metabolička aktivacija pomoću CYP2D6 da bi bili efikasni (npr. tamoksifen), mogu imati smanjenu efikasnost ukoliko se istovremeno primene sa inhibitorima CYP2D6, kao što je bupropion (videti Odeljak 4.4).

Iako se citalopram ne metaboliše primarno putem CYP2D6, u okviru jednog kliničkog ispitivanja, primena bupropiona je povećala C_{max} za 30% i PIK citaloprama za 40%.

Istovremena primena digoksina i bupropiona može smanjiti nivo digoksina. PIK_{0-24h} digoksina je bio smanjen i bubrežni klirens povećan kod zdravih dobrovoljaca, na osnovu poređenja različitih studija. Klinički lekari treba da budu svesni da se nivo digoksina može povećati nakon prekida primene bupropiona i da je potrebno pratiti pacijente zbog moguće toksičnosti digoksina.

Dejstvo drugih medicinskih proizvoda na bupropion:

Bupropion se metaboliše do svog glavnog aktivnog metabolita hidroksibupropiona primarno pomoću citohroma P450 CYP2B6 (videti Odeljak 5.2). Istovremena primena medicinskih proizvoda koji mogu uticati na metabolizam bupropiona putem CYP2B6 izoenzima (npr. CYP2B6 supstrati: ciklofosamid, ifosamid i CYP2B6 inhibitori: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) može imati za posledicu povećanje nivoa bupropiona u plazmi i manje nivoe aktivnog metabolita hidroksibupropiona. Trenutno nisu poznate kliničke posledice inhibicije metabolizma bupropiona putem CYP2B6 enzima i posledične izmene odnosa bupropion-hidroksibupropion.

S obzirom da bupropion podleže ekstenzivnom metabolizmu, savetuje se oprez prilikom istovremene primene bupropiona sa medicinskim proizvodima za koje je poznato da indukuju metabolizam (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenc) ili inhibiraju metabolizam (npr. valproat), s obzirom da navedeni lekovi mogu uticati na njegovu kliničku efikasnost i bezbednost.

U seriji kliničkih ispitivanja kod zdravih dobrovoljaca, primena ritonavira (100 mg dva puta dnevno ili 600 mg dva puta dnevno) ili ritonavira 100 mg plus lopinavira 400 mg dva puta dnevno, smanjila je izloženost bupropionu i njegovim glavnim metabolitima, u dozno zavisnom odnosu, za približno 20 do 80% (videti Odeljak 5.2). Slično, primena efavirencu u dozi od 600 mg jednom dnevno tokom perioda od dve nedelje, redukovala je izloženost bupropionu za približno 55% kod zdravih dobrovoljaca. Kod pacijenata kod kojih se primenjuje neki od navedenih lekova sa bupropionom može biti potrebno povećanje doze bupropiona, ali se maksimalna preporučena doza bupropiona ne sme prekoračiti.

Nikotin, primenjen putem transdermalnih flastera, nije uticao na farmakokinetiku bupropiona i njegovih metabolita.

Druge interakcije:

Pušenje je udruženo sa povećanom aktivnošću CYP1A2. Nakon odvikavanja od pušenja, može se javiti smanjenje klirensa lekova koji se metabolišu pomoću navedenog enzima, sa posledičnim povećanjem nivoa u plazmi. Ovo može biti posebno važno kod medicinskih proizvoda koji se primarno metabolišu pomoću CYP1A2 sa uskom terapijskom širinom (npr. teofilin, takrin i klopazapin). Nisu poznate kliničke posledice odvikavanja od pušenja na druge medicinske proizvode koji se parcijalno metabolišu pomoću CYP1A2 (npr. imipramin, olanzapin, klomipramin i fluvoksamin). Dodatno, ograničeni podaci ukazuju da metabolizam flekainida ili pentazocina mogu takođe biti indukovani pušenjem.

Lek Zyban treba sa oprezom da upotrebljavaju pacijenti koji istovremeno upotrebljavaju ili levodopu ili amantadin. Ograničeni klinički podaci ukazuju na veću učestalost pojave neželjenih dejstava (npr. mučnina,

povraćanje i neuropsihijatrijski događaji – videti Odeljak 4.8) kod pacijenata kod kojih se primenjuje bupropion istovremeno sa ili levodopom ili amantadinom.

Iako klinički podaci ne ukazuju na farmakokinetičke interakcije između bupropiona i alkohola, retko su zabeležena neželjeni neuropsihijatrijski događaji ili smanjenje tolerancije na alkohol kod pacijenata koji konzumiraju alkohol tokom upotrebe leka Zyban. Konzumaciju alkohola tokom upotrebe leka Zyban treba svesti na minimalnu meru ili izbegavati.

S obzirom da inhibitori monoaminooksidaze A i B takođe pojačavaju kateholaminergičke metaboličke puteve, različitim mehanizmom od bupropiona, istovremena primena leka Zyban i inhibitora monoaminooksidaze (MAOI) je kontraindikovana (videti Odeljak 4.3), s obzirom da postoji povećana mogućnost od javljanja neželjenih reakcija prilikom njihove istovremene primene. Potrebno je da protekne period od najmanje 14 dana između prekida primene ireverzibilnih MAOI i započinjanja primene terapije lekom Zyban. U slučaju primene reverzibilnih MAOI, dovoljan je period od 24 časa.

Klinička ispitivanja ukazuju da izloženost bupropionu može biti povišena pri upotrebi tableta bupropiona sa produženim oslobađanjem sa obrokom bogatim mastima (videti Odeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rezultati pojedinih epidemioloških kliničkih ispitivanja u kojima je praćen ishod trudnoće posle primene bupropiona kod majki u prvom trimestru trudnoće pokazuju povećani rizik od pojave određenih kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija, posebno ventrikularnih septalnih defekata i srčanih anomalija levog izlaznog trakta. Ovi rezultati nisu konzistentni u svim studijama. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih dejstava na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Lek Zyban ne treba primenjivati u toku trudnoće. Potrebno je podstaći trudnice da ostave pušenje bez primene farmakoterapije.

Dojenje

Bupropion i njegovi metaboliti se izlučuju u humano mleko. Odluku da li prekinuti sa dojenjem ili ne primenjivati terapiju lekom Zyban je potrebno doneti na osnovu procene koristi od dojenja za novorođenče/odojče i koristi od primene terapije lekom Zyban za majku .

Plodnost

Nisu dostupni podaci o uticaju bupropiona na plodnost kod ljudi. Ispitivanje reproduktivne toksičnosti na pacovima nije pokazalo smanjenu plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kao i prilikom primene drugih lekova koji deluju na CNS, bupropion može uticati na sposobnost obavljanja zadataka koji zahtevaju rasuđivanje ili motorne i kognitivne sposobnosti. Takođe je zapaženo da primena leka Zyban prouzrokuje vrtoglavicu i omaglicu. Zato bi pacijenti trebalo da budu oprezni pre nego što otpočnu sa upravljanjem vozilima ili rukovanjem mašinama, dok ne budu sigurni da primena leka Zyban ne utiče nepovoljno na njihove sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Dalji tekst pruža informacije o neželjenim dejstvima identifikovanim na osnovu kliničkog iskustva, koja su podeljena na osnovu učestalosti pojave i sistemima organa. Važno je uočiti da je prestanak pušenja često povezan sa simptomima obustave unošenja nikotina (npr. agitacija, nesаница, tremor, preznojavanje), pri čemu se neka od navedenih neželjenih dejstava takođe svrstavaju u neželjena dejstva udružena sa primenom leka Zyban.

Neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti, uz primenu sledeće konvencije: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Nepoznata	Anemija, leukopenija i trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema*	Česta	Reakcije preosetljivosti kao što je urtikarija
	Retka	Reakcije preosetljivosti ozbiljnijeg karaktera uključujući angioedem, dispneu/bronhospazam i anafilaktički šok. Prijavljena je pojava artralgijske, mialgijske i groznice takođe udružene sa osipom i drugim simptomima koji ukazuju na nastanak odložene preosetljivosti. Navedeni simptomi mogu da podsećaju na serumsku bolest.
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremena	Anoreksija
	Retka	Poremećaj nivoa glukoze u krvi
Psihijatrijski poremećaji	Veoma česta	Nesanica (videti Odeljak 4.2)
	Česta	Depresija (videti Odeljak 4.4), agitacija, anksioznost
	Povremena	Konfuzija
	Retka	Iritabilnost, neprijateljsko ponašanje, halucinacije, depersonalizacija, poremećaji sna, uključujući noćne more
	Veoma retka	Deluzije, paranoidne ideje, uznemirenost, agresija
	Nepoznata	Suicidalne ideje i suicidalno ponašanje***, psihoze
Poremećaji nervnog sistema	Česta	Tremor, poremećaj koncentracije, glavobolja, vrtoglavica, poremećaji ukusa
	Retka	Konvulzije (videti u daljem tekstu)**, distonija, ataksija, parkinsonizam, poremećaj kordinacije, oštećenje pamćenja, parestezija, sinkopa
Poremećaji oka	Povremena	Poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Povremena	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Povremena	Tahikardija
	Retka	Palpitacije
Vaskularni poremećaji	Povremena	Povećan krvni pritisak (ponekad ozbiljnog karaktera), crvenilo
	Retka	Vazodilatacija, posturalna hipotenzija
Gastrointestinalni poremećaji	Česta	Suva usta, gastrointestinalni poremećaji uključujući mučninu i povraćanje, abdominalni bol, konstipacija
Hepatobilijarni poremećaji	Retka	Povećanje nivoa hepatskih enzima, žutica, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	Česta	Osip, pruritus, preznojavanje
	Retka	Takođe je prijavljena pojava <i>Erythema multiforme</i> i <i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom Egzacerbacija psorijaze
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Retka	Grčevi
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retka	Učestalo mokrenje i/ili retencija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Česta	Groznica
	Povremena	Bol u grudima, astenija

*Preosetljivost se može manifestovati u vidu kožnih reakcija. Videti „Imunološki poremećaji” i „Poremećaji kože i potkožnog tkiva

**Učestalost pojave konvulzija je približno 0,1% (1/1000). Najčešći oblik epileptičnih napada su generalizovani tonično-klonični napadi, oblik napada koji, u pojedinim slučajevima, za posledicu može imati postiktalnu konfuziju ili poremećaj pamćenja (videti Odeljak 4.4).

***Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja su prijavljeni tokom primene terapije bupropionom (videti Odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Opisana je akutna ingestija doza koje su 10 puta veće od maksimalne terapijske doze. Osim događaja opisanih kao neželjena dejstva, predoziranje je za posledicu imalo simptome kao što su pospanost, gubitak svesti i/ili EKG promene, kao što su poremećaji sprovođenja (uključujući proširenje QRS kompleksa), aritmije i tahikardija. Takođe je prijavljena pojava produženja QT intervala, koja se generalno javljala zajedno sa proširenjem QRS kompleksa i ubrzanjem srčane frekvence. Iako se najveći broj pacijenata oporavio bez posledica, retko su registrovani smrtni ishodi udruženi sa predoziranjem visokim dozama leka bupropion.

Terapija: U slučaju predoziranja, savetuje se hospitalizacija. Potrebno je pratiti EKG i vitalne znake.

Obezbediti adekvatnu prohodnost vazdušnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju. Preporučuje se primena aktivnog uglja. Nije poznat specifični antidot za bupropion. Dalje terapijsko zbrinjavanje pacijenta bi trebalo da se sprovodi u skladu sa kliničkim indikacijama.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali antidepresivi

ATC šifra: N06AX12

Mehanizam dejstva

Bupropion je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja kateholamina od strane neurona (noradrenalina i dopamina), sa minimalnim dejstvom na ponovno preuzimanje indolamina (serotonin) i on ne inhibira monoamino-oksidadu. Nije poznat mehanizam pomoću kojeg bupropion kod pacijenata pojačava sposobnost da se uzdrže od pušenja.

Međutim, pretpostavlja se da je ta aktivnost posredovana noradrenergičnim i/ili dopaminergičnim mehanizmom.

Klinička bezbednost

Prospektivno dobijen procenat kardioloških defekata na rođenju u trudnoćama sa prenatalnom izloženošću bupropionu u toku prvog trimestra u okviru internacionalnog Registra trudnoća, iznosio je 9/675 (1.3%).

U retrospektivnom ispitivanju nije zabeležen veći procenat kongenitalnih malformacija ili kardiovaskularnih malformacija među više od hiljadu trudnica izloženih bupropionu u toku prvog trimestra, u poređenju sa drugim antidepresivima.

U retrospektivnoj analizi podataka iz ispitivanja *National Birth Defects Prevention Study*, uočena je statistički značajna povezanost između pojave defekta izlaznog trakta leve komore kod odojčadi i primene bupropiona u toku rane trudnoće, što je prijavljeno od strane majki. Nije uočena povezanost između upotrebe bupropiona kod majki i bilo kog drugog oblika kardiološkog defekta ili kombinovanih kategorija srčanih defekata.

Daljom analizom podataka dobijenih u ispitivanju *Slone Epidemiology Center Defects Study* nije uočeno statistički značajno povećanje pojave defekta izlaznog trakta leve komore pri primeni bupropiona kod majki. Međutim, statistički značajna povezanost je primećena za pojavu ventrikularnih septalnih defekata posle primene bupropiona kao monoterapije tokom prvog trimestra.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene 150 mg bupropion-hidrohlorida u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kod zdravih dobrovoljaca, maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) od približno 100 nanograma/mL su uočene nakon oko 2,5 do 3 časa. Vrednosti PIK i C_{max} za bupropion i njegove aktivne metabolite, hidroksibupropion i treohidrobupropion se povećavaju proporcionalno sa primenom doza od 50-200 mg nakon jednokratnog doziranja, kao i doza od 300-450 mg/dnevno nakon hroničnog doziranja. Vrednosti C_{max} i PIK za hidroksibupropion su približno 3 i 14 puta veće u odnosu na vrednosti C_{max} i PIK za bupropion. C_{max} treohidrobupropiona se može uporediti sa C_{max} bupropiona, dok je PIK treohidrobupropiona približno 5 puta veći od PIK-a za bupropion. Maksimalne koncentracije hidroksibupropiona i treohidrobupropiona u plazmi su postignute nakon približno 6 časova nakon primene pojedinačne doze bupropiona. Koncentracije eritrohidrobupropiona u plazmi (izomera treohidrobupropiona, koji je takođe aktivan) ne mogu se kvantitativno odrediti posle jednokratnog doziranja bupropiona.

Posle hroničnog doziranja bupropiona od 150 mg dva puta dnevno, C_{max} bupropiona je slična vrednostima registrovanim nakon primene pojedinačne doze. Za hidroksibupropion i treohidrobupropion, vrednosti C_{max} su veće (oko 4 odnosno 7 puta) u stanju dinamičke ravnoteže, nego nakon jednokratnog doziranja. Plazmatske koncentracije eritrohidrobupropiona su uporedive sa plazmatskim koncentracijama bupropiona u stanju dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže bupropiona i njegovih metabolita se postiže za 5-8 dana. Apsolutna bioraspoloživost bupropiona nije poznata; podaci o izlučivanju urinom, međutim, pokazuju da se najmanje 87% doze bupropiona resorbuje.

Dve studije u kojima su tablete bupropiona sa produženim oslobađanjem u dozi od 150 mg primenjivane kod zdravih dobrovoljaca, ukazale su da izloženost bupropionu može biti povećana prilikom primene tableta leka Zyban sa hranom. Nakon primene leka nakon doručka bogatog mastima, maksimalna koncentracija bupropiona u plazmi (C_{max}) se povećala za 11% i 35% u okviru dve studije, dok se ukupna izloženost bupropionu (PIK) povećala za 16% i 19%.

Distribucija

Bupropion se distribuira u znatnoj meri, uz prividni volumen distribucije od približno 2000 L.

Bupropion, hidroksibupropion i treohidrobupropion se umereno vezuju za proteine plazme (84%, 77%, odnosno 42%).

Bupropion i njegovi aktivni metaboliti se izlučuju u humano mleko. Ispitivanja na životinjama pokazuju da bupropion i njegovi aktivni metaboliti prolaze hematoencefalnu i placentnu barijeru.

Metabolizam

Bupropion se intenzivno metaboliše kod ljudi. U plazmi su identifikovana tri aktivna metabolita: hidroksibupropion i amino-alkoholni izomeri, treohidrobupropion i eritrohidrobupropion. Navedeni metaboliti bi mogli imati klinički značaj, s obzirom da su njihove koncentracije u plazmi velike kao koncentracija u plazmi bupropiona ili veće. Aktivni metaboliti se dalje metabolišu do neaktivnih metabolita (od kojih neki nisu u potpunosti određeni, ali mogu uključivati konjugate) i izlučuju se urinom.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da se bupropion metaboliše do svog glavnog aktivnog metabolita prvenstveno pomoću CYP2B6, dok su CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 manje uključeni. Nasuprot tome, formiranje treohidrobupropiona uključuje karbonilnu redukciju, ali ne i izoenzime citohroma P450 (videti Odeljak 4.5).

Inhibitorni potencijal treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona na citohrom P450 nije ispitan.

I bupropion i hidroksibupropion su inhibitori izoenzima CYP2D6, sa vrednostima K_i od 21, odnosno 13,3 μM (videti Odeljak 4.5).

Nakon oralne primene pojedinačne doze 150 mg bupropiona, nije bilo razlike u C_{max} , poluvremenu eliminacije, T_{max} , PIK ili klirensu bupropiona ili njegovih glavnih metabolita kod pušača i nepušača.

Pokazano je da bupropion indukuje sopstveni metabolizam kod životinja nakon subhronične primene. Nema dokaza o enzimskoj indukciji bupropiona ili hidroksibupropiona kod ljudi, kod dobrovoljaca ili pacijenata kojima se primenjuju preporučene doze bupropion-hidrohlorida tokom perioda od 10 do 45 dana.

Eliminacija

Nakon oralne primene 200 mg ^{14}C -bupropiona kod ljudi, 87% radioaktivne doze je detektovano u urinu a 10% je detektovano u fecesu. Udeo doze bupropiona koja se u nepromenjenom obliku izlučuje urinom iznosi samo 0,5%, što je rezultat koji je u skladu sa intenzivnim metabolizmom bupropiona. Manje od 10% navedene ^{14}C -doze pripada aktivnim metabolitima u urinu.

Srednja vrednost klirensa nakon oralne primene bupropion-hidrohlorida iznosi približno 200 L/h, a srednja vrednost poluvremena eliminacije bupropiona približno 20 časova.

Poluvreme eliminacije hidroksibupropiona iznosi približno 20 časova. Poluvreme eliminacije za treohidrobupropion i eritrohidrobupropion je duže (37 odnosno 33 časa).

Posebne grupe pacijenata:

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Eliminacija bupropiona i njegovih aktivnih metabolita može biti redukovana kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije. Ograničeni podaci dobijeni kod pacijenata u krajnjem stadijumu renalne insuficijencije ili umerenim do teškim oštećenjem renalne funkcije ukazuju da je izloženost bupropionu i/ili njegovim metabolitima bila povišena (videti Odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetika bupropiona i njegovih aktivnih metabolita nije bila statistički značajno različita kod pacijenata sa blagom do umerenom cirozom u poređenju sa zdravim dobrovoljcima, iako je veća

varijabilnost bila zapažena između pojedinih pacijenata. (videti Odeljak 4.4). Kod pacijenata sa teškom cirozom jetre, C_{max} i PIK bupropiona bili su značajno povišeni (prosečna razlika približno 70% i 3 puta veća, redom) i znatnije su varirali u poređenju sa vrednostima dobijenim kod zdravih dobrovoljaca; srednja vrednost poluvremena eliminacije takođe je bila duža (približno za 40%). Kada je u pitanju hidroksibupropion, srednja vrednost C_{max} je bila manja (za otprilike 70%), medijana PIK pokazivala je tendenciju povećanja (za približno 30%), srednja vrednost T_{max} se javljala kasnije (za približno 20 časova), a srednje vrednosti poluvremena eliminacije su bile duže (za približno 4 puta) u odnosu na ove vrednosti kod zdravih dobrovoljaca. Kod treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona, srednja vrednost C_{max} pokazivala je tendenciju ka nižim vrednostima (za približno 30%), prosečna vrednosti PIK teži ka višim vrednostima (za približno 50%), medijana T_{max} javljala se kasnije (za približno 20 časova), a srednje vrednosti poluvremena eliminacije bile su duže (za otprilike 2 puta) nego kod zdravih dobrovoljaca (videti Odeljak 4.3).

Stariji pacijenti

Farmakokinetička ispitivanja kod starijih osoba su pokazala varijabilne rezultate. Studija primene pojedinačne doze pokazala je da se farmakokinetika bupropiona i njegovih metabolita kod starijih osoba ne razlikuje od one kod mlađih odraslih osoba. Druga farmakokinetička studija primene pojedinačnih i višestrukih doza ukazala je da može doći do akumulacije bupropiona i njegovih metabolita u većoj meri kod starijih osoba. Kliničko iskustvo nije utvrdilo postojanje razlika u pogledu tolerancije između starijih i mlađih pacijenata, ali se veća osetljivost kod starijih pacijenata ne može isključiti. (videti Odeljak 4.4)

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti sprovedenim na pacovima pri izloženostima sličnim onima koje se dobijaju pri primeni maksimalne preporučene doze kod ljudi (na osnovu podataka o sistemske izloženosti) nisu otkrivena neželjena dejstva na fertilitet, trudnoću i fetalni razvoj. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti sprovedena na kunićima kojima su primenjene doze do 7 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi, doziranje izraženo u mg/m^2 (nisu dostupni podaci o sistemske izloženosti), pokazala su samo blago povećanje u promenama na skeletu (povećana učestalost česte anatomske varijacije dodatnog torakalnog rebra i odložena osifikacija falangi). Dodatno, pri primeni doza toksičnih za majke, prijavljeno je smanjenje telesne mase fetusa kod kunića.

U eksperimentima na životinjama, doze bupropiona nekoliko puta veće od terapijskih doza kod ljudi su prouzrokovale, između ostalog, sledeće dozno-zavisne simptome: ataksija i konvulzije kod pacova, opšta slabost, drhtanje i povraćanje kod pasa i povećani letalitet kod obe životinjske vrste. Zbog enzimske indukcije kod životinja, ali ne i kod ljudi, sistemske ekspozicije kod životinja su bile slične sistemskim ekspozicijama kakve se viđaju kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih doza.

Promene na jetri su zapažene u ispitivanjima na životinjama, ali one odražavaju aktivnost induktora hepatičnog enzima. Pri primeni preporučenih doza kod ljudi, bupropion ne indukuje sopstveni metabolizam. Navedeno ukazuje na to da rezultati ispitivanja jetre kod laboratorijskih životinja imaju samo ograničeni značaj pri evaluaciji i proceni rizika od primene bupropiona.

Podaci u vezi sa genotoksičnošću ukazuju da je bupropion slab bakterijski mutagen, ali ne i mutagen sisara, te prema tome nema razloga za to da se sumnja da je genotoksični agens kod ljudi. Ispitivanja obavljena na miševima i pacovima potvrđuju odsustvo karcinogenosti kod navedenih životinjskih vrsta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna

Hipromeloza 2910

Cistein-hidrohlid, monohidrat

Magnezijum-stearat

Film obloga:

Boja: Opadry® OY-7300 White ili Opadry® OY-18202-A White:

Hipromeloza 2910

Titan-dioksid

Makrogol 400

Karnauba vosak

Mastilo za štampu:

Opacode® WB NS-78-17821, Black:

Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

Izopropilalkohol

Propilenglikol

Hipromeloza 2910

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je hladno formirana folija/blister folija sa zaštitom za decu (PA/Alu/PVC/Papir-Alu blister). Svaki blister sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Omladinskih brigada 88, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03006-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.03.2001.

Datum poslednje obnove dozvole: 08.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2017.