

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zyban 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg *Bupropioni hydrochloridum* (chlorowodoru bupropionu).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, okrągłe, dwuwypukłe, koloru białego, z nadrukowanym napisem GX CH7 na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Zyban jest zalecany do leczenia uzależnienia od nikotyny jako środek ułatwiający odzwyczajenie się od palenia tytoniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zyban należy stosować zgodnie z wytycznymi o zaprzestaniu palenia tytoniu. Przed zaleceniem produktu Zyban należy ocenić motywację pacjenta do zaprzestania palenia. Leczenie wspomagające zaprzestanie palenia tytoniu jest bardziej skuteczne u pacjentów zmotywowanych do zaprzestania palenia i otrzymujących wsparcie motywujące.

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie należy jej dzielić ani rozgryzać, ponieważ może to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych, w tym napadów padaczkowych. Produkt Zyban może być przyjmowany zarówno z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Leczenie powinno być prowadzone przez okres co najmniej 7 tygodni.

Mimo że nie są spodziewane reakcje związane z odstawieniem leku, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu Zyban.

Jeżeli siedmiotygodniowe leczenie nie przyniosło żadnego efektu, należy rozważyć odstawienie produktu Zyban.

Dorośli:

Zaleca się, aby leczenie bupropionem rozpocząć jeszcze w okresie palenia tytoniu. Odstawienie palenia tytoniu powinno być zaplanowane w ciągu dwóch pierwszych tygodni (najlepiej w drugim tygodniu) stosowania bupropionu.

Dawka początkowa to 150 mg na dobę, rano przez trzy kolejne dni. Od czwartego dnia należy przyjmować 150 mg bupropionu rano i 150 mg po południu.

Należy pamiętać o co najmniej 8-godzinnej przerwie pomiędzy dwiema kolejnymi dawkami.

Maksymalna dawka jednorazowa wynosi 150 mg, maksymalna dawka dobową wynosi 300 mg.

Do bardzo częstych objawów niepożądanych należy bezsenność. Występowanie tego objawu niepożądanego może być zredukowane przez unikanie podawania leku przed zaśnięciem (należy pamiętać o co najmniej ośmiogodzinnej przerwie między dawkami).

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Nie zaleca się stosowania produktu Zyban u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność leku nie były oceniane w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Zyban u pacjentów w podeszłym wieku. Nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych pacjentów w podeszłym wieku. Zalecana dawka w tej grupie pacjentów wynosi 150 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Zyban u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Z powodu większego zróżnicowania farmakokinetyki leku u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecana dawka w tej grupie chorych wynosi 150 mg raz na dobę.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Zyban u pacjentów z niewydolnością nerek. Zalecana dawka u tych pacjentów wynosi 150 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na bupropion lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- napady drgawek, także w wywiadzie;
- zdiagnozowany nowotwór ośrodkowego układu nerwowego;
- nagłe odstawienie alkoholu lub innych leków, których odstawienie związane jest z ryzykiem wystąpienia napadu padaczkowego (szczególnie benzodiazepiny i leki działające podobnie do benzodiazepin);
- bulimia, jadłowstręt psychiczny w wywiadzie (w przeszłości lub aktualnie);
- ciężka marskość wątroby;
- równoczesne leczenie inhibitorami MAO (bupropion może być stosowany nie wcześniej niż po 14 dniach od zakończenia leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO, w przypadku odwracalnych inhibitorów MAO wystarczający jest okres 24 godzin);
- zaburzenia afektywne dwubiegunowe w wywiadzie (bupropion może przyspieszyć wystąpienie epizodu maniakalnego podczas fazy depresyjnej choroby);
- równoczesne stosowanie produktu Zyban z innymi produktami zawierającymi bupropion (występowanie napadów padaczkowych jest zależne od dawki bupropionu).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady padaczkowe:

Nie należy stosować większych dawek produktu Zyban, niż zalecane, ponieważ stosowanie bupropionu jest związane z możliwością wystąpienia napadu padaczkowego, która jest zależna od dawki. Częstość występowania napadów padaczkowych po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej (300 mg produktu Zyban na dobę) wynosi około 0,1% (1/1000).

Ryzyko napadu padaczkowego podczas stosowania bupropionu zwiększa się w obecności czynników predysponujących, obniżających próg drgawkowy. Nie należy stosować produktu Zyban u pacjentów z czynnikami predysponującymi, chyba że potencjalna medyczna korzyść z przerwania palenia tytoniu przewyższa potencjalnie zwiększone ryzyko napadu padaczkowego. U tych pacjentów należy rozważać zastosowanie podczas leczenia maksymalnej dawki 150 mg na dobę.

Wszyscy pacjenci powinni być ocenieni pod względem występowania czynników predysponujących, które obejmują:

- równoczesne stosowanie innych leków obniżających próg pobudliwości drgawkowej (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwmalaryczne, tramadol, teofilina, steroidy działające ogólnoustrojowo, chinolony i środki przeciwhistaminowe działające uspokajająco). U pacjentów stosujących takie leki w czasie przyjmowania produktu Zyban należy rozważać stosowanie maksymalnej dawki leku 150 mg na dobę.
- uzależnienie od alkoholu (patrz również punkt 4.3);
- uraz głowy w wywiadzie;
- cukrzyca leczona lekami hipoglikemizującymi lub insuliną;
- stosowanie leków stymulujących lub zmniejszających apetyt.

Jeżeli podczas stosowania produktu Zyban u pacjenta wystąpił napad padaczkowy, leczenie należy przerwać i nie należy go wznowiać.

Interakcje (patrz punkt 4.5):

W związku z interakcjami farmakokinetycznymi stężenie bupropionu lub jego metabolitów w osoczu krwi może się zmieniać, co może nasilać działania niepożądane leku (np. suchość jamy ustnej, bezsenność, napady padaczkowe).

Dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania bupropionu z lekami, które indukują lub hamują jego metabolizm.

Bupropion hamuje metabolizm z udziałem enzymów cytochromu P450 2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bupropionu i leków metabolizowanych przez te enzymy.

Stan psychiczny:

Zyban jest działającym ośrodkowo inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy. Podczas stosowania produktu Zyban zgłaszano objawy neuropsychiczne (patrz punkt 4.8), a w szczególności obserwowano objawy psychotyczne i maniakalne (głównie u pacjentów chorobami psychicznymi w wywiadzie).

Nastrój depresyjny może być objawem odstawienia nikotyny. Depresja, rzadko z towarzyszeniem myśli i zachowań samobójczych (w tym prób samobójczych), była zgłaszana u pacjentów podejmujących próbę przerwania palenia tytoniu. Objawy takie były również zgłaszane podczas leczenia produktem Zyban i zwykle występowały na wczesnym etapie leczenia.

Bupropion jest w niektórych krajach wskazany w leczeniu depresji. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych z ciężkim epizodem depresji i z innymi zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu do placebo ryzyko myśli i zachowań samobójczych związanych ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych u pacjentów wieku poniżej 25 lat.

Należy być świadomym możliwości wystąpienia znaczących objawów depresyjnych u pacjentów podejmujących próbę odzwyczajenia się od palenia i odpowiednio im doradzać.

Dane pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują możliwość uzależnienia się od leku. Jednakże badania skłonności do nadużywania u ludzi i rozległe doświadczenie kliniczne wskazują na mały potencjał uzależniający bupropionu.

Nadwrażliwość:

Leczenie produktem Zyban należy niezwłocznie przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpiły objawy nadwrażliwości podczas przyjmowania leku. Należy pamiętać, że objawy mogą rozwijać się lub nawracać również po zaprzestaniu stosowania produktu Zyban, jak również o konieczności odpowiedniego leczenia objawowego przez odpowiednio długi okres (co najmniej jeden tydzień). Objawy typowo obejmują wysypkę skórą, świąd, pokrzywkę lub ból w klatce piersiowej. Cięższe reakcje mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, duszność lub skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny, rumień wielopostaciowy lub zespół Stevensa-Johnsona. Ból stawów, ból mięśni i gorączka były również zgłaszane w połączeniu z wysypką i innymi objawami sugerującymi opóźnioną nadwrażliwość. Te objawy mogą być podobne do choroby posurowiczej (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy ustępują po przerwaniu leczenia bupropionem i rozpoczęciu leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub kortykosteroidami.

Nadciśnienie tętnicze:

Nadciśnienie tętnicze, w niektórych przypadkach ciężkie (patrz punkt 4.8) i wymagające doraźnego leczenia, było w praktyce klinicznej zgłaszane u pacjentów leczonych tylko bupropionem oraz bupropionem w skojarzeniu z nikotynową terapią zastępczą. Obserwacje te dotyczą zarówno pacjentów z występującym wcześniej nadciśnieniem tętniczym, jak i bez wcześniej występującego nadciśnienia tętniczego. Przed rozpoczęciem leczenia bupropionem należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego i następnie monitorować jego wartości, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym. Należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Zyban, jeśli obserwowane będzie klinicznie znaczące zwiększenie ciśnienia krwi.

Ograniczone dane z badań klinicznych sugerują większy wskaźnik przerwania palenia tytoniu osiągniany dzięki skojarzonemu zastosowaniu produktu Zyban z nikotynowym przezskórnym systemem terapeutycznym. Jednakże w grupie z terapią skojarzoną odnotowano większy wskaźnik występowania wymagającego leczenia nadciśnienia tętniczego. Jeśli stosowana jest skojarzona terapia bupropionem z nikotynowym przezskórnym systemem terapeutycznym zaleca się zachowanie ostrożności i kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi w odstępach tygodniowych. Przed rozpoczęciem leczenia bupropionem w skojarzeniu z nikotynową terapią zastępczą zaleca się, aby osoba przepisująca i stosująca ten system zapoznała się z jego ChPL.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku – doświadczenie kliniczne w stosowaniu bupropionu nie wykazało różnic w tolerancji leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i innymi dorosłymi pacjentami. Jednakże nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych pacjentów w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów jest bardziej prawdopodobne zmniejszenie czynności nerek, stąd zalecaną u tych pacjentów dawką bupropionu jest 150 mg podawane raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby – bupropion jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do aktywnych metabolitów, które dalej są metabolizowane. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w farmakokinetyce bupropionu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby w porównaniu do zdrowych ochotników, ale stężenie bupropionu w osoczu krwi było bardzo zróżnicowane u poszczególnych pacjentów. Dlatego produkt Zyban należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a zalecana dawka w tej grupie chorych wynosi 150 mg podawana raz na dobę.

Wszyscy pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być ściśle monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych (np. bezsenność, suchość jamy ustnej), które mogą wskazywać na duże stężenia leku lub jego metabolitów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek – bupropion w postaci metabolitów wydalany jest głównie z moczem. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka bupropionu wynosi 150 mg podawana raz na dobę, ponieważ bupropion i jego aktywne metabolity mogą kumulować się w większym stopniu niż zwykle (patrz punkt 5.2). Pacjenci powinni być ściśle monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych, które mogą wskazywać na duże stężenia leku lub jego metabolitów.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów stosujących leki obniżające próg drgawkowy produkt Zyban powinien być stosowany tylko wówczas, gdy potencjalna medyczna korzyść z przerwania palenia tytoniu przeważa zwiększone ryzyko napadu padaczkowego (patrz punkt 4.4).

Wpływ bupropionu na inne leki:

Pomimo że bupropion i jego główny metabolit hydroksybupropion nie są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, to hamują szlak metaboliczny z udziałem CYP2D6. Równoczesne stosowanie chlorowodorku bupropionu i dezypraminy u zdrowych ochotników będących szybkimi metabolizatorami z udziałem izoenzymu CYP2D6 spowodowało duże (2 do 5 razy) zwiększenie wartości C_{max} i AUC dezypraminy. Zahamowanie CYP2D6 utrzymywało się jeszcze przez co najmniej 7 dni po podaniu ostatniej dawki chlorowodorku bupropionu.

Równoczesne leczenie bupropionem i lekami, które metabolizowane są głównie przez izoenzym CYP2D6 i mają wąski indeks terapeutyczny, powinno być rozpoczynane od najmniejszych dawek tych leków. Leki te to niektóre leki przeciwdepresyjne (np. dezypramina, imipramina, paroksetyna), leki przeciwpsychotyczne (np. rysperydon, tiorydazyna), beta-adrenolityki (np. metoprolol) i leki przeciwaritmiczne klasy IC (np. propafenon, flekainid). W przypadku dołączenia produktu Zyban do leczenia pacjenta stosującego już takie leki, należy rozważyć konieczność zmniejszenia ich dawek. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści z leczenia produktem Zyban w porównaniu do potencjalnego ryzyka.

Pomimo tego, że cytalopram nie jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP2D6, wyniki jednego z badań wykazały, że zastosowanie bupropionu spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC cytalopramu o odpowiednio 30% i 40%.

Wpływ innych leków na bupropion:

Bupropion jest metabolizowany do hydroksybupropionu (główny metabolit) głównie za pośrednictwem cytochromu P450 CYP2B6 (patrz punkt 5.2). Podawanie bupropionu równocześnie z lekami wpływającymi na izoenzym CYP2B6 (np. substraty CYP2B6: cyklofosfamid, ifosfamid i inhibitory CYP2B6: orfenadryna, tyklopidyna, klopidoogrel) może spowodować zwiększenie stężenia bupropionu w osoczu i zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu, hydroksybupropionu. Znaczenie kliniczne interakcji z enzymem CYP2B6 i w konsekwencji zmian stosunku stężeń bupropionu i hydroksybupropionu nie jest obecnie znane.

Ponieważ bupropion jest w znacznym stopniu metabolizowany, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania bupropionu z lekami indukującymi procesy metaboliczne (np. karbamazepina, fenytoina) lub lekami będącymi inhibitorami metabolizmu (np. walproinian). Równoczesne stosowanie tych leków może wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia bupropionem.

W wielu badaniach u zdrowych ochotników rytonawir (w dawkach 100 mg dwa razy na dobę lub 600 mg dwa razy na dobę) lub rytonawir w dawce 100 mg w połączeniu z lopinawirem w dawce 400 mg (*Kaletra*) dwa razy na dobę powodował zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na bupropion i jego główne metabolity o około 20 do 80% (patrz punkt 5.2). Efekt ten jest przypuszczalnie wynikiem indukcji metabolizmu bupropionu. U pacjentów przyjmujących rytonawir może zaistnieć potrzeba podania zwiększonych dawek bupropionu, jednakże maksymalna zalecana dawka nie powinna zostać przekroczona.

Nikotyna stosowana przezskórnie w postaci plastrów nie wpływa na farmakokinetykę bupropionu i jego metabolitów.

Inne interakcje:

Palenie tytoniu związane jest ze zwiększeniem aktywności izoenzymu CYP1A2. Po przerwaniu palenia tytoniu może wystąpić zmniejszenie klirensu leków metabolizowanych z udziałem tego izoenzymu z następującym zwiększeniem ich stężenia w osoczu. Może to być szczególnie ważne w przypadkach leków o wąskim zakresie terapeutycznym, metabolizowanych głównie przez CYP1A2 (np. teofilina, takryna i klozapina). Kliniczne konsekwencje przerwania palenia w przypadku innych leków metabolizowanych częściowo przez izoenzym CYP1A2 (np. imipramina, olanzapina, kłomipramina i fluwoksamina) nie są znane. Poza tym ograniczone dane wskazują, że metabolizm flekainidu lub pentazocyny także może być indukowany przez palenie tytoniu.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując Zyban u pacjentów otrzymujących jednocześnie lewodopę lub amantadynę. Ograniczone dane kliniczne sugerują częstsze występowanie działań niepożądanych (np. nudności, wymiotów i objawów neuropsychicznych – patrz punkt 4.8) u pacjentów równocześnie stosujących bupropion i lewodopę lub amantadynę.

Pomimo braku danych klinicznych o interakcji farmakokinetycznej pomiędzy bupropionem a alkoholem, odnotowano jednak nieliczne doniesienia o niepożądanych objawach neuropsychicznych lub zmniejszonej tolerancji na alkohol wśród pacjentów spożywających alkohol podczas stosowania produktu Zyban. W czasie leczenia produktem Zyban należy unikać lub ograniczyć do minimum spożycie alkoholu.

Ponieważ inhibitory monoaminooksydazy A i B w innym mechanizmie niż bupropion zwiększają przeżywalność katecholaminergiczną, równoczesne stosowanie produktu Zyban i inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) z powodu zwiększenia możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Powinno upłynąć co najmniej 14 dni pomiędzy zakończeniem stosowania nieodwracalnych IMAO a rozpoczęciem leczenia produktem Zyban. W przypadku odwracalnych IMAO wystarczająca jest 24 godzinna przerwa.

Badania sugerują możliwość zwiększonej ekspozycji na bupropion, jeżeli tabletki bupropionu o przedłużonym uwalnianiu przyjęte zostaną wraz z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (patrz punkt 5.2).

4.6 Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania produktu Zyban podczas ciąży u ludzi nie zostało określone.

W badaniu retrospektywnym nie wykazano zwiększenia odsetka występowania wrodzonych wad rozwojowych lub wad rozwojowych układu krążenia pośród ponad tysiąca przypadków ekspozycji na bupropion w pierwszym trymestrze ciąży w porównaniu do zastosowania innych leków przeciwdepresyjnych.

Badania eksperymentalne na zwierzętach nie wykazały pośredniego lub bezpośredniego szkodliwego wpływu bupropionu na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży i rozwój około- lub poporodowy.

Jednakże narażenie zwierząt było podobne do ogólnoustrojowego narażenia ludzi podczas stosowania maksymalnych zalecanych dawek. Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane.

Kobiety ciężarne należy zachęcać do odzwyczajania się od palenia tytoniu bez stosowania środków farmakologicznych. Produktu Zyban nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Bupropion i jego metabolity przenikają do pokarmu kobiecego. Z tego względu należy zalecić matce, aby nie karmiła piersią podczas stosowania produktu Zyban.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Tak jak w przypadku innych leków działających na ośrodkowy układ nerwowy, bupropion może wpływać na zdolność wykonywania czynności wymagających oceny sytuacji lub sprawności psychomotorycznej. Zgłaszano również wywołane przez Zyban zawroty głowy i uczucie pustki w głowie. Pacjenci powinni wcześniej, przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych lub obsługą urządzeń mechanicznych w ruchu sprawdzić zdolność koncentracji uwagi, aby upewnić się, czy Zyban nie wywiera niepożądanego działania na ich zdolność wykonywania czynności złożonych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej określone na podstawie doświadczenia klinicznego zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczyły oraz częstości występowania. Należy pamiętać, że odzwyczajanie się od palenia tytoniu jest często połączone z występowaniem objawów odstawiennych (np. pobudzenie, bezsenność, drżenie, pocenie się). Niektóre z nich są również rozpoznawane jako działania niepożądane związane z przyjmowaniem produktu Zyban.

Działania niepożądane zostały podzielone według częstości ich występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Reakcje nadwrażliwości takie jak pokrzywka.
	Rzadko	Cieęższe reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, duszność lub skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny. Odnutowywano również występowanie bólów stawów, bólów mięśni i gorączki w połączeniu z wysypką i innymi objawami sugerującymi wystąpienie reakcji nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Objawy te mogą przypominać chorobę posurowiczą.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Anoreksja.
	Rzadko	Zaburzenia stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenna (patrz punkt 4.2).
	Często	Depresja (patrz punkt 4.4), pobudzenie, lęk.
	Niezbyt często	Splątanie.
	Rzadko	Drażliwość, wrogość, omamy, depersonalizacja, nieprawidłowe marzenia senne, w tym koszmary nocne.
	Bardzo rzadko	Urojenia, wyobrażenia paranoidalne, niepokój, agresja.
	Nie znana	Myśli i zachowania samobójcze***
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drżenie, zaburzenia koncentracji, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku
	Rzadko	Napady padaczkowe (patrz poniżej)**, dystonia, ataksja, parkinsonizm, zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, parestezje, omdlenia.
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny.
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia.
	Rzadko	Kołatanie serca.
Zaburzenia naczyń	Niezbyt często	Wzrost ciśnienia krwi (w niektórych przypadkach znaczny), zaczerwienienie skóry.
	Rzadko	Rozszerzenie naczyń, niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często	Suchość jamy ustnej, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności i wymioty, bóle brzucha, zaparcia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pocenie się.
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona były również zgłaszane. Zaostrzenie łuszczycy.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Drganie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zaburzenia w częstości oddawania moczu i (lub) zatrzymanie moczu.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka.
	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, astenia.

* Nadwrażliwość może objawiać się reakcjami skórnymi. Patrz „Zaburzenia układu immunologicznego” i „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”.

** Częstość występowania napadów padaczkowych wynosi około 0,1% (1/1000). Najczęstszym rodzajem napadów padaczkowych są uogólnione napady toniczno-kloniczne, które w niektórych przypadkach związane mogą być z ponapadowym splątaniem lub zaburzeniami pamięci (patrz punkt 4.4).

*** Przypadki myśli i zachowań samobójczych odnotowano w trakcie leczenia bupropionem (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano objawy ostrego przedawkowania po przyjęciu dawki dziesięciokrotnie większej od maksymalnej dawki terapeutycznej. Przedawkowanie może powodować dodatkowo, oprócz objawów określonych jako objawy niepożądane, wystąpienie senności, utratę przytomności i (lub) zmiany w zapisie EKG, takie jak zaburzenia przewodzenia (w tym poszerzenia zespołu QRS), zaburzenia rytmu i tachykardia. Donoszono także o przypadkach wydłużenia odstępu QTc, jednak obserwowano to

głównie w przypadku jednoczesnego poszerzenia zespołu QRS i zwiększenia częstości akcji serca. Mimo że większość pacjentów wróciła do zdrowia bez żadnych następstw, zgon związany z zastosowaniem bupropionu zgłaszano rzadko u pacjentów, którzy zażyli nadmierne dawki leku.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania pacjent powinien być przyjęty do szpitala, należy monitorować zapis EKG oraz objawy życiowe.

Pacjentowi należy zapewnić prawidłową drożność dróg oddechowych, natlenowanie i wentylację. Zalecane jest użycie węgla aktywowanego. Nie znane jest specyficzne antidotum dla bupropionu. Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna – inne leki przeciwdepresyjne N 06 AX 12.

Bupropion jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwyty zwrotnego katecholamin (noradrenaliny i dopaminy). Ma minimalny wpływ na wychwyt zwrotny indoloamin (serotonina). Nie hamuje aktywności monoaminoooksydazy. Mechanizm działania w odzwyczajaniu się od palenia tytoniu jest nieznany, chociaż wydaje się, że działanie to odbywa się za pośrednictwem mechanizmów noradrenergicznego i (lub) dopaminergicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja:

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom 150 mg chlorowodoru bupropionu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenia w osoczu krwi (C_{max}) wynoszące około 100 nanogramów na mililitr obserwowane były po około 2,5 do 3 godzin. Wartości AUC i C_{max} dla bupropionu i jego aktywnych metabolitów: hydroksybupropionu i treohydrobupropionu zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek 50-200 mg po podaniu pojedynczej dawki i w zakresie dawek 300-450 mg/dobę w przypadku długotrwałego podawania. Wartości C_{max} i AUC hydroksybupropionu są około 3 do 14 razy większe niż odpowiednio wartości C_{max} i AUC bupropionu. Wartość C_{max} treohydrobupropionu jest porównywalna z C_{max} bupropionu, podczas gdy wartość AUC treohydrobupropionu jest około 5 razy większa niż AUC bupropionu. Maksymalne stężenia w osoczu krwi hydroksybupropionu i treohydrobupropionu osiągane są po 6 godzinach od podania pojedynczej dawki bupropionu. Stężenia w osoczu krwi erytrohydrobupropionu (również aktywny izomer treohydrobupropionu) są nieoznaczalne po podaniu pojedynczej dawki bupropionu.

Podczas długotrwałego stosowania bupropionu w dawce 150 mg dwa razy na dobę wartość C_{max} bupropionu jest podobna do wartości zgłaszanych po podaniu pojedynczej dawki. Wartości C_{max} hydroksybupropionu i treohydrobupropionu w stanie stacjonarnym są większe (odpowiednio około 4 i 7 razy) niż po podaniu pojedynczej dawki. Stężenia w osoczu krwi erytrohydrobupropionu są porównywalne do stężeń bupropionu w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny bupropionu i jego metabolitów osiągany jest w ciągu 5-8 dni. Całkowita biodostępność bupropionu nie jest znana. Jednakże dane dotyczące wydalania z moczem wskazują, że co najmniej 87% dawki bupropionu jest absorbowane.

Dwa badania, w których zastosowano 150 mg bupropionu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu u zdrowych ochotników sugerują, że ekspozycja na bupropion może zwiększyć się, jeśli tabletki Zyban są przyjmowane wraz z posiłkiem. Stężenie maksymalne bupropionu (C_{max}) po przyjęciu leku po śniadaniu z dużą zawartością tłuszczu zwiększa się o 11 i 35% w dwóch badaniach, podczas gdy ogólna ekspozycja na bupropion (AUC) zwiększa się o 16 i 19%.

Dystrybucja:

Bupropion jest szeroko dystrybuowany, a objętość dystrybucji wynosi około 2000 l.

Bupropion, hydroksybupropion i treohydrobupropion wiążą się z białkami w stopniu umiarkowanym (odpowiednio 84%, 77% i 42 %)

Bupropion i jego aktywne metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że bupropion i jego aktywne metabolity przenikają przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową.

Metabolizm:

Bupropion jest intensywnie metabolizowany w organizmie człowieka. Zostały zidentyfikowane jego trzy aktywne farmakologicznie metabolity: hydroksybupropion i aminoalkoholowe izomery - treohydrobupropion i erytrohydrobupropion. Mogą one mieć znaczenie kliniczne, ponieważ ich stężenia w osoczu są równie duże lub większe niż stężenie bupropionu. Aktywne metabolity są następnie metabolizowane do postaci nieaktywnych (niektóre z nich nie zostały w pełni scharakteryzowane, ale mogą obejmować sprzężenia) i wydalone z moczem.

Badania *in vitro* wykazują, że bupropion jest metabolizowany do głównego aktywnego metabolitu - hydroksybupropionu przede wszystkim przez izoenzym CYP2B6, podczas gdy izoenzymy CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 biorą udział w metabolizmie leku w mniejszym stopniu. W odróżnieniu, powstawanie treohydrobupropionu obejmuje redukcję grupy karbonylowej, ale izoenzymy cytochromu P450 nie biorą w tym udziału (patrz punkt 4.5).

Nie badano potencjalnego działania hamującego treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu na izoenzymy cytochromu P450.

Bupropion i hydroksybupropion są inhibitorami izoenzymu CYP2D6. Wartości K_i wynoszą dla nich odpowiednio 21 i 13,3 μM (patrz punkt 4.5).

U palaczy i u osób niepalących, po doustnym podaniu pojedynczej dawki 150 mg bupropionu nie stwierdza się różnicy w stężeniu maksymalnym (C_{max}), okresie półtrwania ($T_{1/2}$), czasie do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}), wielkości pola pod krzywą (AUC) i w klirensie bupropionu lub jego głównych metabolitów.

Bupropion wykazał indukcję własnego metabolizmu u zwierząt podczas subchronicznego podawania. Nie znaleziono dowodów na indukcję enzymów przez bupropion lub hydroksybupropion w grupie ochotników lub pacjentów otrzymujących zalecane dawki bupropionu przez 10 do 45 dni.

Wydalanie:

Po doustnym podaniu dawki 200 mg bupropionu znakowanego ^{14}C , 87% i 10% dawki zostało wydalone odpowiednio w moczu i kale. Część dawki bupropionu wydalana w postaci niezmienionej stanowiła tylko 0,5%. Powyższe wyniki zgodne są z intensywnością metabolizmu bupropionu. Mniej niż 10% znakowanej ^{14}C dawki występowało w moczu jako aktywne metabolity.

Średni klirens po doustnym podaniu bupropionu wynosi około 200 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji około 20 godzin.

Okres półtrwania hydroksybupropionu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Okresy półtrwania treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu w fazie eliminacji są dłuższe (odpowiednio 37 i 33 godziny).

Specjalne grupy pacjentów:**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Wydalanie bupropionu i jego aktywnych metabolitów może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ograniczone dane dotyczące pacjentów w końcowym stadium niewydolności nerek lub umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wskazują, że ekspozycja na bupropion i (lub) jego aktywne metabolity została zwiększona (patrz punkt 4.4).

Pacjenci zaburzeniami czynności wątroby

Farmakokinetyka bupropionu i jego aktywnych metabolitów nie różni się statystycznie istotnie pomiędzy pacjentami z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby a zdrowymi ochotnikami, jednakże zaobserwowano występowanie znacznych różnic pomiędzy poszczególnymi osobami (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ciężką marskością wątroby wartości stężenia maksymalnego (C_{max}) i pola pod krzywą (AUC) były istotnie większe (wartości średnio różniły się o około odpowiednio 70% i 3 razy) oraz były bardziej zróżnicowane niż w grupie zdrowych ochotników. Dłuższy był również średni okres półtrwania (o około 40%). W przypadku hydroksybupropionu średnia wartość stężenia maksymalnego była mniejsza (o około 70%), średnie pole pod krzywą miało tendencję zwyżkową (o około 30%), średni czas osiągnięcia stężenia maksymalnego był dłuższy (o około 20 godzin) i średnie wartości okresów półtrwania były dłuższe (o około 4 razy) w porównaniu do zdrowych ochotników. W przypadku treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu średnia wartość C_{max} miała tendencję zniżkową (o około 30%), średnia wartość AUC była większa (o około 50%), średnia wartość T_{max} była większa (o około 20 godzin) i średni okres półtrwania był dłuższy (około dwukrotnie) w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

W wyniku badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u osób w podeszłym wieku otrzymano bardzo zróżnicowane rezultaty. Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki wykazało, że farmakokinetyka bupropionu i jego metabolitów u osób w podeszłym wieku nie różni się od obserwowanej u młodszych osób dorosłych. Inne badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem zarówno pojedynczej jak i wielokrotnych dawek sugeruje, że u osób w podeszłym wieku może w większym stopniu dochodzić do kumulacji bupropionu i jego metabolitów. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w tolerancji pomiędzy osobami w wieku podeszłym a osobami młodymi. Nie można jednak wykluczyć występowania większej wrażliwości u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach z zastosowaniem bupropionu stwierdzono, że lek ten w dawkach kilkakrotnie większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi powodował między innymi następujące objawy zależne od podanej dawki: ataksja i drgawki u szczurów, ogólne osłabienie, drżenia i wymioty u psów oraz zwiększona śmiertelność u obu gatunków. Z powodu działania indukującego enzymy, które występuje u zwierząt a nie występuje u ludzi, narażenie ogólnoustrojowe zwierząt było podobne do takiego narażenia obserwowanego u ludzi podczas stosowania maksymalnych zalecanych dawek.

Obserwowane w badaniach na zwierzętach zmiany w wątrobie odzwierciedlały działanie indukcyjne na enzymy wątrobowe. W zakresie zalecanych u ludzi dawek bupropion nie indukował własnego metabolizmu. To sugeruje, że powyższe obserwacje dotyczące wątroby u zwierząt laboratoryjnych mają tylko ograniczone znaczenie w ocenie ryzyka stosowania bupropionu.

Dane dotyczące genotoksyczności wskazują, że bupropion ma słabe właściwości mutagenne u bakterii, nie dotyczące jednakże ssaków. Z tego powodu nie występują obawy o działanie genotoksyczne na człowieka. Badania na myszach i szczurach potwierdzają brak działania rakotwórczego u tych gatunków.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza 2910, cysteiny chlorowodorek jednowodny, magnezu stearynian, woda oczyszczona.

Otoczka

koncentrat koloru białego: Opadry OY-7300 biały lub Opadry YS-1-18202-A biały, воск Carnauba, woda oczyszczona.

Skład Opadry OY-7300 biały i Opadry YS-1-18202-A biały: hypromeloza 2910 6cP, tytanu dwutlenek (E171), Makrogol 400.

Skład czarnego tuszu Opacode WS NS-78-17821: woda oczyszczona, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, alkohol izopropylowy, hypromeloza 2910 6cP.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 szt. – 3 blistry po 10 szt.

60 szt. – 6 blistrów po 10 szt.

100 szt. – 10 blistrów po 10 szt.

Blistry z folii poliamid/Al/PVC/Al w tekturowym pudełku

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4909

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2000-04-18 / 2005-05-12 / 2006-06-01 / 2008-01-25

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**