

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zyban, 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg bupropionu chlorowodoru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z nadrukowanym napisem GX CH7 na jednej stronie, druga strona gładka.

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

Dawkowanie

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).

Dzieci i młodzież

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).

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Zyban u pacjentów z zaburzeniami czynności 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.

Zaburzenia czynności 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).

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.

Leczenie powinno być prowadzone przez okres co najmniej 7 tygodni. Jeżeli siedmiodniowe leczenie nie przyniosło żadnego efektu, należy rozważyć odstawienie produktu Zyban.

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie należy jej dzielić, kruszyć ani żuć, ponieważ może to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych, w tym napadów drgawkowych.

Produkt Zyban może być przyjmowany zarówno z posiłkiem, jak i niezależnie od posiłku (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Zakończenie leczenia

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

4.3 Przeciwwskazania

Zyban jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na bupropion lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zyban jest przeciwwskazany u pacjentów z aktualnie występującymi napadami drgawkowymi lub napadami drgawkowymi w wywiadzie.

Zyban jest przeciwwskazany u pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego.

Zyban jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy w jakimkolwiek czasie w trakcie leczenia nagle odstawiają alkohol lub inne leki, o których wiadomo, że ich odstawienie związane jest z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych (szczególnie benzodiazepiny i leki działające podobnie do benzodiazepin).

Zyban jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości bulimią lub jadłowstrętem psychicznym.

Zyban jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką marskością wątroby.

Jednoczesne leczenie produktem Zyban i inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane. Produkt Zyban 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.

Zyban jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie, ponieważ może wywołać epizod maniakalny podczas depresyjnej fazy choroby.

Nie należy podawać produktu Zyban pacjentom jednocześnie stosującym inne produkty zawierające bupropion, ponieważ występowanie napadów drgawkowych jest zależne od dawki, i aby uniknąć przedawkowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady drgawkowe

Nie należy stosować większych dawek produktu Zyban niż zalecane, ponieważ stosowanie bupropionu jest związane z możliwością wystąpienia zależnego od dawki napadu drgawkowego. Po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dobowej (300 mg na dobę produktu Zyban) częstość występowania napadów drgawkowych wynosiła 1/1000 (co stanowi około 0,1%).

Ryzyko napadu drgawkowego 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 zwiększone ryzyko napadu drgawkowego. U tych pacjentów należy rozważać zastosowanie podczas leczenia dawki maksymalnie 150 mg na dobę.

Każdego pacjenta należy ocenić pod kątem predysponujących czynników ryzyka, do których należą:

- jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych 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 w dalszym okresie leczenia dawki maksymalnie 150 mg leku 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 drgawkowy, leczenie należy przerwać i nie należy go wznawiać.

Interakcje (patrz punkt 4.5)

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

Dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania bupropionu z produktami leczniczymi, 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.

W literaturze wykazano, że leki hamujące aktywność CYP2D6 mogą powodować zmniejszenie stężenia endoksyfenu, będącego czynnym metabolitem tamoksyfenu. Z tego względu w trakcie leczenia tamoksyfenem należy unikać, jeśli to tylko możliwe, stosowania bupropionu, będącego inhibitorem CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia psychiczne

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

Nastroj 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 epizodem ciężkiej depresji i z innymi zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu do placebo ryzyko myśli i zachowań samobójczych związanych ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych u pacjentów w 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 uzależnienia 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 uległy złagodzeniu po przerwaniu leczenia bupropionem i rozpoczęciu leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub kortykosteroidami i z czasem ustąpiły.

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, że większy wskaźnik przerwania palenia tytoniu może być osiągnięty dzięki skojarzonemu zastosowaniu produktu Zyban z terapią nikotynozastępczą

w formie systemu przezskórnego uwalniania nikotyny (nicotine transdermal system, NTS). Jednakże w grupie stosującej terapię skojarzoną odnotowano większy wskaźnik występowania nadciśnienia tętniczego wymagającego leczenia. Jeśli stosowana jest skojarzona terapia bupropionem z systemem przezskórnego uwalniania nikotyny (NTS), zaleca się zachowanie ostrożności i kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi w odstępach tygodniowych. Przed wprowadzeniem leczenia skojarzonego lekarz prowadzący terapię powinien zapoznać się z ChPL odpowiedniego produktu NTS.

Zespół Brugadów

Bupropion może spowodować ujawnienie zespołu Brugadów, rzadkiej, uwarunkowanej genetycznie choroby dotyczącej kanałów sodowych serca z charakterystycznymi zmianami w zapisie EKG (uniesienie odcinka ST oraz nieprawidłowości załamka T w prawych odprawdzeniach przedsercowych), mogącego prowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) do nagłej śmierci. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zespołem Brugadów lub z czynnikami ryzyka, takimi jak zatrzymanie akcji serca lub przypadek nagłej śmierci w wywiadzie rodzinnym.

Szczególne 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. Z tego względu zalecaną u tych pacjentów dawką bupropionu jest 150 mg podawane raz na dobę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby – bupropion jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do czynnych 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 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, napady drgawkowe), które mogą wskazywać na duże stężenia leku lub jego metabolitów w organizmie.

Zaburzenia 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 czynne metabolity mogą kumulować się w organizmie w stopniu większym niż zwykle (patrz punkty 4.2 i 5.2). Pacjenci powinni być ściśle monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych, które mogą wskazywać na duże stężenia leku lub jego metabolitów w organizmie.

Wpływ na wyniki badań moczu

Ze względu na budowę chemiczną podobną do amfetaminy, bupropion wpływa na wyniki niektórych szybkich testów na obecność narkotyków w moczu. Efektem mogą być fałszywie dodatnie wyniki, zwłaszcza dla pochodnych amfetaminy. Wynik dodatni powinien zostać potwierdzony bardziej swoistą metodą.

Niewłaściwe drogi podania

Produkt Zyban jest przeznaczony wyłącznie do przyjmowania doustnego. Zgłaszano przypadki inhalacji rozkruszonych tabletek lub przyjęcia rozpuszczonego bupropionu w postaci iniekcji, co może prowadzić do gwałtownego uwalniania i szybszego wchłaniania oraz potencjalnego przedawkowania. Zgłaszano przypadki napadów drgawkowych i (lub) zgonów po przyjęciu bupropionu donosowo lub we wstrzyknięciu pozajelitowym.

Zespół serotoninowy

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, w przypadku gdy Zyban był podawany jednocześnie z lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors (SNRI)) (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne leczenie innymi lekami serotoninergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zalecana jest uważna obserwacja pacjenta, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, halucynacje, śpiączkę), dysfunkcję układu autonomicznego (np. tachykardię, niestabilne ciśnienie krwi, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. nadrefleksję, brak koordynacji, sztywność), i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. mdłości, wymioty, biegunkę). Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia w zależności od ciężkości objawów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Wpływ bupropionu na inne leki:

Chociaż bupropion i jego główny metabolit hydroksybupropion nie są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, to hamują szlak metaboliczny z udziałem CYP2D6. Równoczesne stosowanie chlorowodoru bupropionu i dezypraminy u zdrowych ochotników wydajnie metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6 spowodowało duże (od 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 chlorowodoru bupropionu.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi, które metabolizowane są głównie przez izoenzym CYP2D6 i mają wąski indeks terapeutyczny, należy rozpoczynać od najmniejszych ich dawek. Do tych produktów leczniczych należą leki przeciwdepresyjne (np. dezypramina, imipramina, paroksetyna), leki przeciwpyschotyczne (np. rysperydon, tiorydazyna), beta-adrenolityki (np. metoprolol) i leki przeciwartymiczne klasy 1C (np. propafenon, flekainid). W przypadku dołączenia produktu Zyban do leczenia pacjenta stosującego już takie produkty lecznicze, należy rozważyć konieczność zmniejszenia ich dawek. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści z leczenia produktem Zyban wobec potencjalnego ryzyka.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, w przypadku gdy Zyban jest podawany jednocześnie z lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI) (patrz punkt 4.4).

Leki, których skuteczność zależy od aktywacji metabolicznej za pośrednictwem CYP2D6 (np. tamoksyfen) mogą mieć mniejszą skuteczność podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP2D6, takimi jak bupropion (patrz punkt 4.4).

Pomimo tego, że CYP2D6 nie jest głównym enzymem odpowiadającym za metabolizm cytalopramu, wyniki jednego z badań wykazały, że zastosowanie bupropionu spowodowało zwiększenie wartości C_{max} i AUC cytalopramu o odpowiednio 30% i 40%.

Jednoczesne podawanie digoksyny z bupropionem może skutkować zmniejszeniem stężenia digoksyny w organizmie pacjenta. Na podstawie porównania krzyżowego wyników badań klinicznych

stwierdzono, że u zdrowych ochotników wartość AUC 0-24 h dla digoksyny się zmniejszyła, a klirens nerkowy się zwiększył. Lekarze powinni mieć świadomość, że po zaprzestaniu podawania bupropionu stężenie digoksyny może się zwiększyć i że należy monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia zatrucia digoksyną.

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 produktami leczniczymi wpływającymi na metabolizm bupropionu za pośrednictwem izoenzymu CYP2B6 (np. substraty CYP2B6: cyklofosfamid, ifosfamid i inhibitory CYP2B6: orfenadryna, tyklopidyna, klopidoogrel) może spowodować zwiększenie stężenia bupropionu w osoczu i zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu, hydroksybupropionu. Znaczenie kliniczne zahamowania metabolizmu bupropionu za pośrednictwem enzymu 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 produktami leczniczymi indukującymi procesy metaboliczne (np. karbamazepina, fenytoina, rytonawir, efawirenz) 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 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). Podobnie efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę przez dwa tygodnie powodował u zdrowych ochotników zmniejszenie ekspozycji na bupropion o około 55%. U pacjentów przyjmujących którykolwiek z tych leków jednocześnie z bupropionem 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 ani 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 następczym zwiększeniem ich stężenia w osoczu. Może to być szczególnie ważne w przypadkach leków o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanych głównie przez CYP1A2 (np. teofilina, takryna i klozapina). Kliniczne konsekwencje przerwania palenia w przypadku innych produktów leczniczych metabolizowanych częściowo przez izoenzym CYP1A2 (np. imipramina, olanzapina, klomipramina 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 psychicznych – patrz punkt 4.8) u pacjentów równocześnie stosujących bupropion i lewodopę lub amantadynę.

Brak danych klinicznych o interakcji farmakokinetycznej pomiędzy bupropionem a alkoholem, odnotowano jednak nieliczne doniesienia o niepożądanych objawach neuropsychiatrycznych lub zmniejszonej tolerancji na alkohol u 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 (IMAO) 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wyniki niektórych badań epidemiologicznych przeprowadzonych u kobiet w ciąży, które stosowały bupropion w pierwszym trymestrze ciąży, wykazały powiązanie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niektórych wrodzonych wad sercowo-naczyniowych u płodu, w szczególności ubytku przegrody międzykomorowej oraz upośledzenia odpływu lewokomorowego. Powyższe wyniki nie są spójne dla wszystkich badań. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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

Karmienie piersią

Bupropion i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub powstrzymaniu się od leczenia produktem Zyban, uwzględniając korzyści dla noworodka lub niemowlęcia wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające ze stosowania leku Zyban.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu bupropionu na płodność u ludzi. Badania nad rozrodem u szczurów nie wskazują na zmniejszanie płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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 lub obsługą maszyn 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 klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Należy pamiętać, że odzwyczajanie się od palenia tytoniu jest często połączone z występowaniem objawów odstawienia (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 ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka
	Rzadko	Cięższe reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, duszność lub skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny. Bóle stawów, bóle mięśni i gorączką 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
	Nieznana	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsensowność (patrz punkt 4.2)
	Często	Depresja (patrz punkt 4.4), pobudzenie, lęk
	Niezbyt często	Splątanie
	Rzadko	Drażliwość, wrogość, omamy, depersonalizacja, nieprawidłowe marzenia sennie, w tym koszmary sennie
	Bardzo rzadko	Urojenia, wyobrażenia paranoidalne, niepokój, agresja
	Nieznana	Myśli i zachowania samobójcze***, psychoza, dysfemia, napad lęku panicznego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Drżenie, zaburzenia koncentracji, bóle głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku
	Rzadko	Napady drgawkowe (patrz poniżej)**, dystonia, ataksja, parkinsonizm, zaburzenia koordynacji, zaburzenia pamięci, parestezje, omdlenia
	Nieznana	Zespół serotoninowy ****
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Wzrost ciśnienia krwi (w niektórych przypadkach znaczny), zaczerwienienie skóry
	Rzadko	Rozszerzenie naczyń, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Suchość jamy ustnej, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności i wymioty, ból brzucha, zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczką, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*	Często	Wysypka, świąd, pocenie się
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona Zaostrzenie łuszczycy

	Nieznana	Zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego, toczeń rumieniowaty skórny, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zaburzenia w częstości oddawania moczu i (lub) zatrzymanie moczu
	Bardzo rzadko	Nietrzymanie 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 drgawkowych wynosi około 0,1% (1/1000). Najczęstszym rodzajem napadów drgawkowych 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).

**** Zespół serotoninowy może wystąpić w wyniku interakcji pomiędzy bupropionem a serotoninergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (ang. SNRI) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano objawy ostrego przedawkowania po przyjęciu dawek dziesięciokrotnie większych od maksymalnej dawki terapeutycznej. Po przedawkowaniu, oprócz objawów określonych jako objawy niepożądane, może wystąpić senność, utrata przytomności i (lub) zmiany w zapisie EKG, takie jak zaburzenia przewodzenia (w tym wydłużenie zespołu QRS), zaburzenia rytmu i tachykardia. Donoszono także o przypadkach wydłużenia odstępu QTc, jednak obserwowano to głównie w połączeniu z jednoczesnym wydłużeniem zespołu QRS i przyspieszeniem czynności serca. Chociaż większość pacjentów wróciła do zdrowia bez żadnych następstw, to zgłaszano rzadkie przypadki zgonów po zastosowaniu bupropionu w znacznie przekroczonej dawce. Zgłaszano również wystąpienie zespołu serotoninowego.

Postępowanie

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

Pacjentowi należy zapewnić prawidłową drożność dróg oddechowych, natlenienie i czynność oddechową. Zalecane jest użycie węgla aktywnego. Nie znane jest swoiste antidotum dla bupropionu. Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N 06 AX 12.

Mechanizm działania

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

Bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzona w oparciu o międzynarodowy Rejestr Ciągł prospektywna obserwacja dotycząca prenatalnej ekspozycji na bupropion w pierwszym trymestrze ciąży wykazała, że częstość występowania wrodzonych wad serca w tej grupie wyniosła 9/675 (1,3%).

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym u ponad tysiąca pacjentek przyjmujących bupropion w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazano większego odsetka wrodzonych wad rozwojowych u płodów ani wrodzonych wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego niż w przypadku stosowania innych leków przeciwdepresyjnych.

Analiza retrospektywna danych z Krajowego Badania nad Profilaktyką Wad Wrodzonych (ang. *National Birth Defects Prevention Study*) wskazuje na statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem wad serca (odpływ lewokomorowy) u dziecka a zgłoszonym przez matkę stosowaniem bupropionu we wczesnym okresie ciąży. Nie zaobserwowano związku pomiędzy stosowaniem bupropionu przez matkę a występowaniem jakichkolwiek innych wad serca lub wszystkich typów złożonych wad serca.

Dalsza analiza na podstawie danych z opracowania na temat wad wrodzonych przeprowadzonego przez Slone Epidemiology Centre (ang. *Slone Epidemiology Centre Birth Defects Study*) nie wykazała statystycznie istotnego zwiększenia częstości występowania wad odpływu lewokomorowego po stosowaniu bupropionu przez matkę. Stwierdzono natomiast statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem wad przegrody międzykomorowej a stosowaniem samego bupropionu w pierwszym trymestrze ciąży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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 czynnych 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 razie długotrwałego podawania. Wartości C_{max} i AUC hydroksybupropionu są odpowiednio około 3 i 14 razy większe niż te wartości dla 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 hydroksybupropionu i treohydrobupropionu w osoczu osiągnęte są po około 6 godzinach od podania pojedynczej dawki bupropionu. Stężenia erytrohydrobupropionu (również

aktywny izomer treohydrobupropionu) w osoczu 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 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 wchłaniane.

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

Metabolizm

W organizmie człowieka bupropion jest w znacznym stopniu metabolizowany. Zostały zidentyfikowane jego trzy czynne 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. Czynne metabolity są następnie metabolizowane do postaci nieczynnych (niektóre z nich nie zostały w pełni scharakteryzowane, ale mogą obejmować formy sprzężone) i wydalane z moczem.

Badania *in vitro* wykazują, że bupropion jest metabolizowany do głównego czynnego 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 stwierdzono 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 przedłużonego podawania. Nie stwierdzono dowodów na indukcję enzymów przez bupropion lub hydroksybupropion w grupie ochotników lub pacjentów otrzymujących zalecane dawki bupropionu przez 10 do 45 dni.

Eliminacja

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 intensywnym metabolizmem bupropionu. Mniej niż 10% znakowanej ^{14}C dawki występowało w moczu jako czynne 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).

Szczególne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie bupropionu i jego czynnych 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 czynne metabolity została zwiększona (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka bupropionu i jego czynnych metabolitów nie różni się statystycznie istotnie pomiędzy pacjentami z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby a zdrowymi ochotnikami, jednakże zaobserwowano większe zróżnicowanie 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 zwykłą (o około 30%), mediana czasu osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{\max}) była dłuższa (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%), mediana wartości T_{\max} była dłuższa (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 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 toksycznego działania na rozród u szczurów, z zastosowaniem dawki analogicznej do maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (na podstawie systemowych danych o ekspozycji) nie stwierdzono niepożądanego działania na płodność, ciążę i rozwój płodowy. W badaniach toksycznego działania na rozród przeprowadzonych na królikach, którym podawano dawkę do 7 razy większą niż maksymalna dawka zalecana u ludzi wyrażona w mg/m² (brak danych systemowych dotyczących ekspozycji), stwierdzono wyłącznie nieznaczne zwiększenie częstości zaburzeń układu szkieletowego (częstsze przypadki typowych zmian anatomicznych obejmujących dodatkowo żebro piersiowe i opóźnione kostnienie paliczków). Ponadto, przy dawkach toksycznych dla samic królików w ciąży stwierdzano spadek wagi u płodów.

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 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. 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 WB 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 podczas przechowywania

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 zabezpieczające przed dostępem dzieci z folii poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium/Papier w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4909

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 kwietnia 2000 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 czerwca 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023