

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Zyban (Зибан)

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа bupropion под формата на 150 mg bupropion hydrochloride.
За помощните вещества, виж. т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки с удължено освобождаване.
Бели биконвексни кръгли таблетки с надпис "GX CH7" от едната страна.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Zyban е показан за лечение на никотинова зависимост при отказване от тютюнопушене в комбинация с подкрепа за мотивиране на пациентите със зависимост към никотина.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Zyban трябва да се прилага в съответствие с възприетата терапевтична практика.
Лекарят трябва да подпомогне мотивацията на пациента да откаже тютюнопушенето. Терапите за лечение на никотиновата зависимост имат по-голяма вероятност за успех при тези пациенти, които са мотивирани да откажат тютюнопушенето и получават мотивационна подкрепа.

Таблетките Zyban трябва да се преглъщат цели, без да се разчупват или дъвчат.

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на 7-9 седмици.

Въпреки че при Zyban не се очакват нежелани реакции, предизвикани от рязко спиране на лечението, трябва да се прецени възможността за постепенно намаляване на дозата преди спиране на лечението.

Ако в рамките на седем седмици след началото на терапията няма ефект от нея, лечението трябва да бъде преустановено.

Възрастни:

Препоръчва се лечението да започне, докато пациентът все още пуши. Приемът на Zyban да започне 2 седмици, преди деня, предвиден за отказване на цигарите, за предпочитане през втората седмица.

Началната доза е 150 mg (1 таблетка), веднъж дневно в продължение на 6 дни. На седмия ден дозата се повишава до 150 mg два пъти дневно.


Интервалът между приемите трябва да бъде поне 8 часа.

Максималната единична доза трябва да не надвишава 150 mg, а максималната дневна доза да не надвишава 300 mg.

Безсънието е много често срещана нежелана лекарствена реакция, която може да се ограничи чрез избягване на прием на Zyban около времето за лягане (като се отчита, че трябва да има поне 8 часа между приемите).

Деца и подрастващи:

Не се препоръчва употребата на Zyban при пациенти под 18 години възраст, тъй като няма изследвания върху ефикасността и безопасността от приложението на Zyban при тази възрастова група.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
686/22.11.05	



Употреба при пациенти в напреднала възраст:

Zyban трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст. Не може да бъде изключена повишена чувствителност към продукта при някои лица в напреднала възраст. При тези пациенти се препоръчва доза 150 mg дневно.

Употреба при пациенти с чернодробна недостатъчност:

Zyban трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно увреждане. Поради разлики във фармакокинетиката на продукта при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, при такива лица се препоръчва доза 150 mg дневно.

Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност:

Zyban трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Препоръчителната доза е 150 mg дневно.

4.3 Противопоказания

Zyban е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към bupropion или някоя от съставките на продукта.

Zyban е противопоказан при пациенти с настояща или минала анамнеза за гърчове.

Zyban е противопоказан при пациенти с диагностициран тумор в централната нервна система.

Zyban е противопоказан при пациенти, които в който и да е момент по време на лечението, рязко ще преустановят приема на алкохол или на лекарства, за чието спиране е известно, че е свързано с риск от гърчове (особено бензодиазепини и бензодиазепинподобни агенти).

Zyban е противопоказан при пациенти с анамнеза за настояща или предшестваща булимия или анорексия нервоза.

Zyban е противопоказан за приложение при пациенти с тежка форма на чернодробна цирроза.

Едновременната употреба на Zyban и MAO инхибитори е противопоказана. Лечението със Zyban трябва да започне най-малко 2 седмици след спиране на приема на необратимите MAO инхибитори. За обратимите MAO инхибитори е достатъчен интервал от 24 часа между спирането на приема им и началото на терапията със Zyban.

Zyban е противопоказан при пациенти с анамнеза за биполарно разстройство, тъй като може да провокира настъпването на маниен епизод по време на депресивната фаза.

Zyban не трябва да се прилага при пациенти, които приемат друго лекарство, съдържащо bupropion, тъй като възможността за поява на гърч е дозозависима.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Гърчове

Препоръчаната доза Zyban трябва да не се превишава, тъй като bupropion е свързан дозозависимо с риск от гърчове. При дози, близки до максималната препоръчана дневна доза Zyban (300 mg) дневно, вероятността за поява на гърчове е около 0,1 % (1/1000).

Рискът от поява на гърчове по време на лечението със Zyban е повишен при наличие на предразполагащи рискови фактори, които снижават прага на чувствителност за развитие на гърч. Zyban не трябва да се прилага при пациенти с предразполагащи рискови фактори, освен ако има клинична преценка, че потенциалната медицинска полза от прекъсване на тютюнопушенето надхвърля потенциалния повишен риск от поява на гърч. При такива пациенти трябва да се има предвид максимална дневна доза от 150 mg за продължение на терапията.

Всички пациенти трябва да бъдат оценени по отношение на предразполагащи рискови фактори. Те включват:

- едновременен прием с други лекарствени продукти, снижавателни прага на



чувствителност спрямо появата на гърчове (напр. антипсихотици, антидепресанти, антималярийни лекарства, tramadol, theophylline, системни кортикостероиди, хинолони и седативни антихистамини). При пациентите, на които са предписани такива лекарства по време на терапията със Zyban, максималната дневна доза, която може да се приема за остатъка от лечението е 150 mg.

- алкохолна зависимост (виж 4.3 Противопоказания)
- анамнеза за травма на главата
- захарен диабет, лекуван с хипогликемични продукти, включително инсулин
- приложение на стимуланти или аноректични продукти.

Приложението на Zyban трябва да се преустанови и да не се подновява при пациенти, при които се е появил гърч по време на лечението.

Взаимодействия (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)

Поради фармакокинетични взаимодействия плазмените нива на bupropion и метаболитите му могат да бъдат променени, което да доведе до нарастване на потенциалната възможност от нежелани лекарствени реакции (напр. сухота в устата, безсъние, гърчове). Затова едновременното приложение на bupropion и лекарства, които могат да индуцират или инхибират метаболизма на bupropion, трябва да се извършва внимателно.

Bupropion инхибира метаболизма чрез цитохром P450 2D6. Едновременното приложение на лекарства, метаболизиращи се от този ензим, трябва да се извършва внимателно.

Психиатрия

Zyban е централно действащ инхибитор на обратната резорбция на норадреналин/допамин и като такъв фармакологичните му отнасяния наподобяват тези на някои антидепресанти. Има съобщения за психиатрични нежелани лекарствени реакции (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции). По-специално се съобщава за психотична и манийна симптоматика, главно при наличие на анамнеза за психиатрично заболяване.

Депресивни настроения могат да са симптом, свързан с отнемането на никотина. При пациенти, правещи опит за спиране на тютюнопушенето, има съобщения за депресия, рядко включваща суицидни мисли. Тези симптоми са съобщавани също така и по време на лечение със Zyban, с поява главно в ранния етап на терапевтичния курс. Клиницистите трябва да имат предвид риска от появата на спешно състояние, дължащо се на значима депресивна симптоматика и да посъветват адекватно пациенти, правещи опит да откажат тютюнопушенето.

В опити с животни е установен потенциал за пристрастяване към лекарството. Проучванията върху предразположението към пристрастяване при хора и огромният клиничен опит показват, че bupropion има нисък потенциал за пристрастяване.

Свръхчувствителност

При пациенти, показали свръхчувствителност по време на лечението, употребата на Zyban трябва да се преустанови. Клиницистите трябва да имат предвид, че симптомите могат да прогресират или да се появят отново след прекратяване на лечението със Zyban и трябва да се убедят, че е назначено съответното симптоматично лечение за достатъчно дълго време (най-малко една седмица). Симптомите обикновено включват кожен обрив, сърбеж, уртикария или болка в областта на гърдите, но по-тежките реакции могат да включват ангиоедем, диспнея/бронхоспазъм, анафилактичен шок, еритема мултиформе или синдром на Stevens-Johnson. Съобщавано е също за артралгия, миалгия и повишена температура във връзка с обрив и други симптоми, които могат да се дължат на забавена реакция на свръхчувствителност. Тези симптоми могат да наподобят серумна болест (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции). При повечето пациенти симптоматиката отзвучава след спиране приема на bupropion и започване на лечение с антихистамини или кортикостероиди, да предпазят й



изчезване с течение на времето.

Хипертония

В клиничната практика при пациенти, приемащи vurgorion самостоятелно или в комбинация с терапия, заместваща никотина, има съобщения за хипертония, която в някои случаи е тежка (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции) и е необходимо интензивно лечение. Това е наблюдавано при пациенти с или без вече съществуваща хипертония. При започване на лечението трябва да се установят базовите стойности на кръвното налягане с последващо мониториране, особено при пациенти с вече съществуваща хипертония. Ако се установи клинично значимо повишаване на кръвното налягане, трябва да се обсъди прекратяване на лечението със Zyban.

Ограничени клинични данни показват, че по-висока честота на отказване на тютюнопушенето може да бъде постигната чрез комбинираната употреба на Zyban с Трансдермални Никотинови Форми (ТНФ). При комбинирано лечение с ТНФ е необходимо особено внимание и ежеседмично проследяване за потенциално изискващо спешно лечение покачване на кръвното налягане. Преди начало на комбинирана терапия лекарят трябва да се запознае със съответната информация за Трансдермални Никотинови Форми (ТНФ).

Специфични групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст - В течение на натрупването на клиничен опит с vurgorion не са установени разлики в поносимостта към продукта при пациенти в напреднала възраст и други възрастни пациенти. Не може, обаче, да бъде изключена повишена чувствителност при някои лица в напреднала възраст. Възможно е пациентите в напреднала възраст да имат намалена бъбречна функция, поради което препоръчителната доза при тази група пациенти е 150 mg веднъж дневно.

Пациенти с чернодробно увреждане - Vurgorion се метаболизира продължително в черния дроб до активни метаболити, които претърпяват по-нататъшна трансформация. При пациенти с лека до среднотежка форма на чернодробна цироза не са установени статистически значими различия във фармакокинетичните свойства на vurgorion, в сравнение с тези показатели при здрави доброволци. Стойностите на плазмената концентрация на vurgorion обаче, варират при отделните пациенти. По тази причина Zyban трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до среднотежка форма на чернодробно увреждане. Препоръчителната доза при тази група пациенти е 150 mg веднъж дневно.

Всички пациенти с чернодробно увреждане трябва внимателно да се проследяват за развитие на възможни нежелани реакции (безсъние, ксеростомия). Тези реакции може да са симптом на повишени нива на плазмена концентрация на продукта или неговите метаболити.

Пациенти с бъбречно увреждане - Не са провеждани клинични изпитвания с пациенти с увредена бъбречна функция. Vurgorion, както и метаболитите му се екскретират основно в урината. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречно увреждане е 150 mg веднъж дневно, тъй като vurgorion и метаболитите му могат да кумулират в по-голяма степен от обичайната при такива пациенти. Пациентите трябва внимателно да се проследяват за развитие на възможни нежелани реакции, дължащи се на повишени нива на плазмена концентрация на продукта или неговите метаболити.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

При пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно че снижават прага за проява на гърч, Zyban трябва да се използва само когато е направена категорична клинична преценка, че потенциалната медицинска полза от прекратяването на тютюнопушенето надвишава повишения риск от поява на гърч (вж 4.4).

Влияние на vurgorion върху други лекарствени продукти, приемани в момента:

Vurgorion и неговият главен метаболит hydroxuvurgorion са инхибитори на изонизим



CYP 2D6, въпреки че bupropion не се метаболизира от този изоензим. Едновременният прием на bupropion hydrochloride и desipramine при здрави доброволци (т. нар. бавни метаболизатори на изоензим CYP 2D6) води до силно повишаване (2 -5кратно) на Cmax и AUC за desipramine. Инхибирането на CYP 2D6 е налице най-малко 7 дни след приема на последната доза bupropion hydrochloride.

Въпреки че, не са провеждани официални проучвания, едновременният прием на лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, метаболизиращи се предимно от CYP 2D6, трябва да започне с най-ниската доза на продукта, който се приема едновременно. Такива лекарствени продукти са някои антидепресанти (desipramine, imipramine, paroxetine), антипсихотици (risperidone, thioridazine), β-блокери (metoprolol) и тип 1C антиаритмични (propafenone, flecainide). Ако към терапевтичния режим на пациент, който вече приема някой от тези продукти, се добави Zyban, е необходимо редуциране на дозата на първоначално приеманото лекарство. В тези случаи трябва внимателно да бъде преценена очакваната полза от лечението със Zyban срещу потенциалните рискове.

Влияние на приема на други лекарствени продукти върху метаболизма на bupropion:

В *in vitro* изпитвания е установено, че bupropion се метаболизира до основния си активен метаболит предимно чрез цитохром P450 CYP2B6 (вж 5.2). Необходимо е особено внимание при едновременен прием на Zyban с лекарствени продукти, които могат да повлияят изоензим CYP2B6 (orphenadrine, cyclophosphamide, ifosfamide).

Поради продължителния метаболизъм на bupropion едновременният прием с лекарства, индуциращи (carbamazepine, phenytoin) или инхибиращи метаболизма (valproate), трябва да се извършва внимателно, тъй като тези продукти могат да повлияят върху клиничната ефикасност и безопасност на Zyban.

Никотин, приложен трансдермално чрез Трансдермални Никотинови Форми, не влияе върху фармакокинетиката на bupropion и неговите метаболити.

Други взаимодействия:

Тютюнопушенето е свързано с повишаване активността на CYP1A2. След прекратяване на пушенето може да се наблюдава намален клирънс на лекарствените продукти, които се метаболизират от този ензим, с последващо покачване на плазмените им нива. Това явление може да бъде особено важно за лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от CYP1A2 и са с тесен терапевтичен прозорец (theophylline, tacrine, clozapine). Не са установени клинични последици от прекратяване на тютюнопушенето върху лекарствени продукти, които се метаболизират частично от CYP1A2 (imipramine, olanzapine, clobipramine, fluvoxamine). В допълнение, ограничени данни показват, че метаболизма на flecainide и pentazocine също може да бъде индуциран от тютюнопушенето.

Комбинираното лечение Zyban и levodopa или amantadine трябва да се прилага с повишено внимание. Съществуващите ограничени клинични данни предполагат по-висока честота на нежелани лекарствени реакции (напр. гадене, повръщане, неврологични и психиатрични нежелани лекарствени реакции – вж 4.8 Нежелани лекарствени реакции) при пациенти, приемачи едновременно bupropion и levodopa или amantadine.

Въпреки, че данните от клинични проучвания не показват фармакокинетични взаимодействия между bupropion и алкохол, рядко са съобщавани нежелани психиатрични реакции или намален алкохолен толеранс при пациенти, употребяващи алкохол по време на лечението със Zyban. Употребата на алкохол по време на лечението със Zyban трябва да бъде сведена до минимум или изцяло избягвана.

Едновременният прием на Zyban и инхибитори на моноаминооксидаза е противопоказан (вж. 4.3), тъй като инхибиторите на моноаминооксидаза А и В също стимулират катехоламинергичните метаболитни пътища чрез механизъм, различен от този на bupropion. Едновременният прием може да доведе до повишаване на вероятността от поява на нежелани реакции. Между спиране приема на необратимите инхибитори на моноаминооксидаза и началото на лечението със Zyban е необходим интервал от най-малко 14



дни. За обратимите инхибитори на моноаминооксидаза е достатъчен интервал от 24 часа.

4.6 Бременност и кърмене

Не е установено дали приемът на Zyban по време на бременност е безопасен за плода и майката.

Проведени са опити при животни. Приемът на bupropion не влияе пряко или косвено върху развитието на ембриона или фетуса, върху гестационния процес, както и перинаталното и постнатално развитие. Експозицията при животни е била подобна на системната експозиция при хора при максималната препоръчителна доза. Не е установен потенциален риск при хора.

Бременните жени трябва да бъдат насърчавани да спрат тютюнопушенето без фармакотерапия. Не се препоръчва прием на Zyban по време на бременност.

Zyban, както и неговите метаболити, се екскретират с млякото. По тази причина не се препоръчва кърмене по време на лечението със Zyban.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и останалите лекарства, повлияващи дейността на централната нервна система, bupropion може да повлияе върху способността за извършване на дейности, изискващи преценка, както и върху двигателните и когнитивните умения. Съобщавани са случаи на световъртеж и замаяност, в резултат от приема на Zyban. Затова преди извършване на дейности като шофиране или работа с машини се изисква внимателно да се прецени, че Zyban не влияе върху изпълнението им.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Описаните по нататък реакции са установени при клиничните изпитвания и са групирани по честота и системи. Важно е да се отбележи, че прекратяването на тютюнопушенето често е асоциирано със симптоми на никотиновото отказване (възбуда, безсъние, тремор, потене), някои от които се разпознават и като нежелани реакции, свързани с приема на Zyban.

Нежеланите реакции се класифицират в зависимост от честотата на появата им съгласно следната схема: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); не чести (>1/1000, <1/100); редки (> 1/10000, <1/1000).

Сърдечно-съдова система	Не чести	Тахикардия, повишено кръвно налягане (понякога силно повишено), зачервяване на лицето
	Редки	Вазодилатация, постурална хипотензия, синкоп, палпитации
Централна нервна система	Много чести	Безсъние (виж 4.2)
	Чести	Тремор, нарушение в концентрацията, главоболие, световъртеж, депресия (виж 4.4), възбуда, тревожност
	Не чести	Объркване
	Редки	Гърчове (виж по-долу), раздразнимост, враждебност, халюцинации, деперсонализация, дистония, атаксия, Паркинсонизъм, спазми, нарушения в координацията, необичайни сънища, включително кошмари, нарушения в паметта, парестезия.



Ендокринна и метаболитна система	Не чести	Анорексия
	Редки	Нарушения в нивата на глюкозата в кръвта
Храносмилателна система	Чести	Сухота в устата, гастроинтестинални смущения: гадене и повръщане, коремна болка, запек
Общи (за цялото тяло)	Чести	Повишена температура
	Не много чести	Болка в гърдите, астения
Уро-генитални	Редки	Често уриниране и/или ретенция на урина
Черен дроб и жлъчни пътища	Редки	Повишени чернодробни ензими, жълтеница, хепатит
Кожа/ Свръхчувствителност	Чести	Обрив, сърбеж, потене. Реакции на свръхчувствителност като уртикария.
	Редки	По-тежки реакции на свръхчувствителност - ангиоедем, диспнея/бронхоспазъм и анафилактичен шок. Артралгия, миалгия и повишена температура са съобщавани заедно с обрив и други симптоми, показателни за забавена свръхчувствителност. Тези симптоми могат да наподобяват серумна болест. Съобщавани са и erythema multiforme и синдром на Stevens Johnson. Изостряне на псориазис.
Сетивни органи	Чести	Вкусови смущения
	Не чести	Шум в ушите, зрителни смущения

Честотата на поява на гърчове е около 0,1 % (1/1000). Най-честият тип гърчове са генерализираните тонично-клонични гърчове, тип гърчове, който в някои от случаите може да доведе до постиктално объркване или нарушение на паметта (вж 4.4).

4.9 Предозиране

Описан е случай на приемане на доза, десетократно по-висока от предписаната. Предозирането води до описаните по-горе нежелани лекарствени реакции, както и до сънливост, загуба на съзнание и/или ЕКГ промени като проводни нарушения, аритмия и тахикардия. Експерименталните и клиничните данни не изключват възможността за удължаване на QT интервала и разширяване на QRS комплекса при нива по-високи от терапевтичните. Въпреки че, повечето пациенти се възстановяват без последствия, в редки случаи са съобщавани случаи на летален изход след предозиране на bupropion при пациенти, приели извънредно големи дози от лекарството.

Лечение: В случай на предозиране се препоръчва хоспитализация. Виталните показатели и ЕКГ трябва да се мониторира.

Необходимо е осигуряване на проходими дихателни пътища, адекватна оксигенация и вентилация. При данни за скорошен прием в съображение влиза извършване на стомашен лаваж. Прилагането на активен въглен също се препоръчва. Не е известен специфичен за bupropion антидот.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: N06A X 12 (други антидепресанти)



Вургоріон е селективен инхибитор на обратната резорбция на катехоламини (норадреналин и допамин) в невроните. Повлиява слабо обратното навлизане на индоламини (серотонин) и не инхибира ензима МАО. Не е познат механизма, по който вургоріон помага на пациентите да спрат пушенето.

Приема се, че това е свързано с норадренергични и/или допаминергични механизми.

5.2 Фармакокинетични свойства

• Резорбция

След перорален прием на вургоріон hydrochloride, под формата на таблетки с изменено освобождаване, от здрави доброволци се достигат върхови плазмени концентрации от приблизително 100 ng/ml за около 2,5 - 3 часа. Стойностите на C_{max} и AUC за вургоріон и неговите метаболити hydroхувургоріон и threoхувургоріон нарастват пропорционално при еднократен прием на доза в рамките на 50-200 mg и при редовен прием на 300-450 mg дневно. Стойностите на C_{max} и AUC за hydroхувургоріон са съответно 3 и 14 пъти по-високи от тези на вургоріон. C_{max} на threoхувургоріон е сравнима със C_{max} на вургоріон, а AUC за threoхувургоріон е около 5 пъти по-висока от тази на вургоріон. Върховете плазмени нива на hydroхувургоріон и threoхувургоріон се достигат около 6 часа след приема на една доза вургоріон. Плазмените нива на erythroхувургоріон (активен изомер на threoхувургоріон) не могат да бъдат измерени след прием на една доза вургоріон.

При продължителен прием на вургоріон 150 mg два пъти дневно, стойностите на C_{max} вургоріон са подобни на тези, установени след прием на една доза вургоріон. Равновесните стойности на C_{max} за hydroхувургоріон и threoхувургоріон са по-високи от тези след прием на една доза (съответно 4 и 7 пъти). Плазмените нива на erythroхувургоріон са сравними с равновесните плазмени нива на вургоріон. Равновесните концентрации за вургоріон и метаболитите му се достигат след 5-8 дни. Не е установена абсолютна бионаличност на вургоріон. Данните за екскреция в урината показват, че най-малко 87 % от дозата на вургоріон се резорбира. Резорбцията на вургоріон не се влияе съществено от приема на храна.

• Разпределение

Вургоріон притежава обем на разпределение приблизително 2000 l. Вургоріон, hydroхувургоріон и threoхувургоріон се свързват слабо с плазмените протеини (съотв. 84 %, 77 % и 42 %).

Вургоріон и активните му метаболити се екскретират в човешкото мляко. Изследванията при животни показват, че вургоріон и неговите активни метаболити преминават кръвно-мозъчната бариера и плацентата.

• Биотрансформация

При човека вургоріон се метаболизира бавно. В плазмата се откриват три фармакологично активни метаболити: hydroхувургоріон и аминокалкохолни изомери, threoхувургоріон и erythroхувургоріон. Те имат клинично значение, защото плазмените им концентрации са същите или по-високи от тези на вургоріон. Активните метаболити претърпяват трансформация до неактивни форми (някои от тях не са пълно характеризирани, но могат да включват конюгати) и се екскретират в урината.

Изследвания, проведени *in vitro* показват, че вургоріон се превръща в своя главен активен метаболит hydroхувургоріон основно от CYP2B6 и в по-малка степен от CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 и 2E1. Синтезът на threoхувургоріон включва карбонилно редуктиране, но ензимите цитохром P450 не участват в него (вж. 4.5).

Не е проучван потенциала на threoхувургоріон и erythroхувургоріон като инхибитори на цитохром P450.

Вургоріон и hydroхувургоріон са инхибитори на изоензима CYP2D6 със стойности на K_i съответно 21 и 13,3 μM (вж.4.5).

След перорален прием на единична доза от 150 mg вълчан, вълчужани и непущачи, не се



наблюдава разлика в стойностите на T_{max} , C_{max} , времето на плазмен полуживот, AUC или клирънса на bupropion и неговите главни метаболити.

При нередовен прием при лабораторни животни, bupropion индуцира своя метаболизъм. При доброволци или пациенти, приемащи предписани дози от bupropion за период от 10 до 45 дни не се доказва ензимна индукция от bupropion или hydroxybupropion.

- **Елиминиране**

След перорален прием на 200 mg от ^{14}C -белязан bupropion при пациенти, 87 % от радиоактивната доза се откриват в урината и 10 % във фекалиите. Екскретираната непроменена фракция от приетата доза bupropion е 0,5 %. Това се дължи на бавния метаболизъм на bupropion. По-малко от 10 % от белязаната доза се открива в урината под формата на активни метаболити.

Средната стойност на клирънса на bupropion е приблизително 200 l на час. Средното време за полуживот е около 20 часа.

Времето за полуживот на hydroxybupropion е приблизително 20 часа. В състояние на насищане площта под кривата концентрация/време (AUC) е приблизително 17 пъти по-голяма от тази на bupropion. Полуживотът на threohydrobupropion и erythrohydrobupropion е по-голям (съотв. 37 и 33 часа).

- **Пациенти с бъбречно увреждане**

Не е проучвано влиянието на бъбречното заболяване върху фармакокинетиката на bupropion.

Намалената бъбречна функция може да повлияе върху елиминирането на главните метаболити на bupropion (вж. 4.4).

- **Пациенти с чернодробна недостатъчност**

Не се установяват статистически значими различия във фармакокинетиката на bupropion и неговите активни метаболити при пациенти с лека до среднотезка форма на цироза в сравнение с тези стойности за здрави доброволци. Установяват се различни стойности в тези показатели при отделните пациенти (вж 4.4). При пациенти с тежка форма на цироза се установяват значително по-високи стойности на C_{max} и AUC за bupropion (средна разлика съответно около 70 % и трикратно), като стойностите варират в различна степен в сравнение с установените при здрави доброволци. Установява се също така и по-дълъг плазмен полуживот (приблизително с 40 %). За hydroxybupropion се установява по-ниска средна стойност на C_{max} (приблизително с 70 %), средната стойност на AUC е с тенденция за повишаване (приблизително с 30 %). Установява се удължено време на T_{max} (приблизително с 20 часа) и по-дълго време на плазмен полуживот (приблизително 4 пъти) в сравнение с тези стойности при здрави доброволци. За threohydrobupropion и erythrohydrobupropion, средната стойност на C_{max} е с тенденция за намаляване (приблизително с 30 %), средната стойност на AUC е с тенденция за повишаване (приблизително с 50 %), удължено време на T_{max} (приблизително с 20 часа) и по-дълго време на плазмен полуживот (приблизително 2 пъти) в сравнение с тези стойности при здрави доброволци (вж 4.3).

- **Пациенти в напреднала възраст**

Фармакокинетични изследвания при по-възрастни пациенти са показали променливи резултати. При прием на еднократна доза фармакокинетичните отнасяния на bupropion и неговите метаболити при пациенти в напреднала възраст не са се различавали от тези при по-млади пациенти. Друго фармакокинетично изследване с еднократен и многократен прием на продукта е показало, че при по-възрастни пациенти в по-голяма степен е възможно кумулиране на bupropion и неговите метаболити. В течение на натрупването на клиничен опит не са установени разлики в поносимостта на продукта между по-млади и по-възрастни пациенти, но не може да се изключи по-голяма чувствителност при по-възрастните.



5.3 Предклинични данни за безопасност

В изследвания при животни е прилаган vuprоріon в дози няколко пъти над терапевтичните при хора. Това е довело до следните дозозависими симптоми: атаксия и гърчове при плъхове, обща слабост, треперене и повръщане при кучета, и повишен леталитет и при двата вида. Поради ензимната индукция при животни, нехарактерна за хората, системните експозиции при животните са били подобни на системните експозиции при хората при максималната препоръчителна доза.

В изпитванията при животни са установени чернодробни изменения, които отразяват действието на индукторите на чернодробните ензими. Vuprоріon, в препоръчаните при хора дози, не индуцира собствения си метаболизъм. Това показва, че чернодробните промени, открити при лабораторни животни, имат ограничено значение за оценката на риска от приемането на vuprоріon.

Резултатите от изпитвания за генотоксичност показват, че vuprоріon е слаб бактериален мутаген, няма мутагенно действие при бозайници, поради което се счита че няма генотоксичен ефект при хора. Изследвания при мишки и плъхове показват липса на канцерогенност на продукта при тези видове.

6. Фармацевтични данни

6.1	Списък на помощните вещества и техните количества	в mg
	<i>Сърцевина:</i>	
	Microcrystalline cellulose	198,50
	Hydroxypropyl methylcellulose	40,00
	Cysteine hydrochloride monohydrate	7,50
	Magnesium stearate	4,00
	<i>Филмово покритие:</i>	
	Opady OY-7300 White or Opadry YS-1-18202-A White	16,00
	Hydroxypropyl methylcellulose	
	Polyethylen glycol	
	Titanium dioxide	
	Carnauba Wax	0,04
	Edible black ink - for printing	

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи студено обработени двойнофазни блистери.
30 или 60 таблетки в опаковка.

6.6 Препоръки при употреба



Няма описани.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 20000 492

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Дата на първо разрешение за употреба в България - 07.08.2000 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

01.12.2004 г.

