

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zyban 150 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 150 mg di bupropione cloridrato.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compressa rotonda, bianca, rivestita con film, biconvessa, con impressa su un lato la sigla GX CH7 e liscia sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Zyban compresse è indicato come aiuto alla cessazione dell'abitudine al fumo unitamente a un supporto motivazionale in pazienti nicotino-dipendenti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Uso negli Adulti**

Si raccomanda di iniziare il trattamento mentre il paziente è ancora fumatore e di fissare una "data di cessazione dell'abitudine al fumo" entro le prime due settimane di trattamento con Zyban, preferibilmente durante la seconda settimana.

La dose iniziale è di 150 mg da assumersi una volta al giorno per sei giorni, aumentando a 150 mg due volte al giorno a partire dal settimo giorno.

Fra due dosi successive deve essere lasciato un intervallo di almeno 8 ore.

La dose singola massima non deve superare i 150 mg e la dose totale giornaliera massima non deve superare i 300 mg.

L'insonnia è un evento avverso molto comune che può essere ridotto evitando di assumere la dose al momento di coricarsi (avendo cura in ogni caso di porre un intervallo di almeno 8 ore fra ciascuna dose).

##### **Popolazione pediatrica**

L'impiego in pazienti di età inferiore a 18 anni non è raccomandato in quanto la sicurezza e l'efficacia di Zyban compresse non sono state valutate in tali pazienti.

## **Anziani**

Zyban deve essere somministrato con cautela in pazienti anziani. In alcuni individui anziani non può essere esclusa una maggiore sensibilità. La dose raccomandata nell'anziano è di 150 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

## **Pazienti con compromissione epatica**

Zyban deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione epatica. A causa della maggiore variabilità della farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, la dose raccomandata in tali pazienti è di 150 mg una volta al giorno.

## **Pazienti con danno renale**

Zyban deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale. La dose raccomandata in tali pazienti è di 150 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

## Modo di somministrazione

Zyban deve essere impiegato secondo quanto indicato dalle linee guida sulla cessazione del fumo.

I medici prescrittori devono verificare la motivazione del paziente a smettere di fumare. Le terapie per la cessazione del fumo hanno successo con maggiore probabilità in quei pazienti che sono motivati a smettere e sono sostenuti da un supporto motivazionale alla cessazione del fumo.

I pazienti devono essere trattati per 7-9 settimane. Nel caso non si manifesti alcun effetto alla settima settimana, il trattamento deve essere interrotto.

Le compresse di Zyban devono essere deglutite intere. Le compresse non debbono essere tagliate, frantumate o masticate, poiché questo può portare a un aumento del rischio di effetti indesiderati incluse le convulsioni.

Zyban può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

## **Interruzione della terapia**

Nonostante non siano attese reazioni dovute alla sospensione dell'assunzione di Zyban, può essere preso in considerazione un periodo di riduzione progressiva dell'assunzione del medicinale.

## **4.3 Controindicazioni**

Zyban è controindicato in pazienti con ipersensibilità al bupropione o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Zyban è controindicato in pazienti con patologie a carattere convulsivo in corso o con qualsiasi anamnesi di convulsioni.

Zyban è controindicato in pazienti per i quali sia nota una patologia tumorale del sistema nervoso centrale (SNC).

Zyban è controindicato nei pazienti che, in qualsiasi momento durante il trattamento, interrompano bruscamente l'assunzione di alcool o di qualsiasi medicinale noto per essere associato al rischio di convulsioni alla sospensione (in particolare benzodiazepine o farmaci benzodiazepino-simili).

Zyban è controindicato in pazienti con diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa.

L'uso di Zyban è controindicato in pazienti con cirrosi epatica grave.

È controindicato l'uso concomitante di Zyban e di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO). Fra l'interruzione del trattamento con inibitori irreversibili delle monoaminossidasi e l'inizio del trattamento con Zyban devono trascorrere almeno 14 giorni. Per gli inibitori reversibili delle monoaminossidasi, è sufficiente un periodo di 24 ore.

Zyban è controindicato in pazienti con anamnesi di disturbo bipolare dal momento che può facilitare l'insorgenza di un episodio maniacale durante la fase depressiva della loro malattia.

Zyban non deve essere somministrato a pazienti in trattamento con altri medicinali che contengano bupropione dal momento che l'incidenza delle convulsioni è dose-dipendente e per evitare sovradosaggio.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Convulsioni

Non si deve superare la dose raccomandata di Zyban poiché l'uso di bupropione è associato ad un rischio di convulsioni correlato alla dose. A dosi fino alla dose massima giornaliera raccomandata (300 mg di Zyban al giorno), l'incidenza di convulsioni è di circa lo 0,1% (1/1000).

In presenza di fattori di rischio predisponenti che abbassino la soglia delle convulsioni, l'uso di Zyban aumenta il rischio di crisi convulsive. Zyban non deve essere impiegato in pazienti che presentino fattori di rischio predisponenti, a meno che non sussista una motivazione clinica irrinunciabile sulla base della quale il potenziale beneficio clinico atteso dalla cessazione del fumo superi il potenziale incrementato rischio di convulsioni. In questi pazienti deve essere considerata una dose massima di 150 mg al giorno per tutta la durata del trattamento.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a una valutazione dei fattori di rischio predisponenti, che includono:

1. la somministrazione concomitante di altri medicinali noti per abbassare la soglia della comparsa di convulsioni (ad es.: antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinoloni e farmaci antistaminici con proprietà sedative). Per i pazienti cui vengano prescritti tali farmaci durante il trattamento con Zyban, deve essere considerata una dose massima di 150 mg al giorno di Zyban per il rimanente periodo di trattamento.
2. abuso di alcool (vedere anche paragrafo 4.3)
3. anamnesi di trauma cranico
4. diabete trattato con ipoglicemizzanti o insulina
5. uso di farmaci anoressizzanti o stimolanti

La terapia con Zyban deve essere interrotta, e non successivamente ripresa, in pazienti in cui si siano verificate convulsioni durante il trattamento.

#### Interazioni (vedere paragrafo 4.5)

I livelli plasmatici di bupropione o dei suoi metaboliti possono essere alterati a causa di interazioni farmacocinetiche, che possono aumentare il rischio di insorgenza di eventi indesiderati (ad es. secchezza delle fauci, insonnia, convulsioni). Deve pertanto essere usata cautela quando bupropione viene somministrato in concomitanza con medicinali che possono indurre o inibire il metabolismo di bupropione.

Bupropione inibisce il metabolismo indotto dal citocromo P4502D6. Si consiglia quindi cautela nella somministrazione concomitante di medicinali metabolizzati da questo enzima.

In letteratura è stato dimostrato che farmaci che inibiscono il CYP2D6 possono portare a concentrazioni ridotte di endoxifene, che è il metabolita attivo di tamoxifene. Pertanto l'uso di bupropione, che è un inibitore del CYP2D6 deve essere evitato quando possibile durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5).

#### Neuropsichiatria

Zyban è un inibitore, ad azione centrale, della ricaptazione della noradrenalina/dopamina. Sono state segnalate reazioni a carattere neuropsichiatrico (vedere paragrafo 4.8). In particolare, in pazienti con anamnesi nota di malattia psichiatrica, è stata riscontrata una sintomatologia di tipo psicotico e maniacale.

L'umore depresso può essere un sintomo dell'astinenza da nicotina. In pazienti che tentavano di smettere di fumare è stata segnalata depressione, raramente accompagnata da ideazioni e comportamenti suicidi (incluso tentativo di suicidio). Questi sintomi sono stati segnalati anche durante il trattamento con Zyban e generalmente si sono verificati nelle fasi iniziali del trattamento.

In alcuni paesi bupropione è indicato per il trattamento della depressione. Una meta-analisi di studi clinici, controllati con placebo, condotti con farmaci antidepressivi, in adulti con disturbi depressivi maggiori e altri disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento di rischio di pensieri e comportamenti suicidi in pazienti di età inferiore a 25 anni, trattati con gli antidepressivi, rispetto a placebo.

I medici devono essere a conoscenza della possibile insorgenza di una significativa sintomatologia depressiva in pazienti che tentano di smettere di fumare e devono di conseguenza informarne i pazienti.

I dati raccolti in studi su animali suggeriscono la possibilità di abuso del farmaco. Tuttavia, studi sulla possibilità di abuso nell'uomo e l'ampia esperienza clinica raccolta dimostrano che il bupropione ha un basso potenziale di abuso.

#### Ipersensibilità

L'uso di Zyban deve essere interrotto se il paziente manifesta reazioni di ipersensibilità durante il trattamento. I medici devono essere a conoscenza del fatto che i sintomi possono aumentare o ripresentarsi a seguito dell'interruzione del trattamento con Zyban e devono assicurarsi che venga somministrato un trattamento sintomatico per un periodo adeguato di tempo (almeno una settimana). I sintomi includono tipicamente eruzione cutanea, prurito, orticaria o dolore al torace, ma possono insorgere anche reazioni più gravi quali angioedema, dispnea/broncospasmo, shock anafilattico, eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson. Sono stati segnalati anche artralgia, mialgia e febbre associati a eruzione cutanea e ad altri

sintomi indicativi di ipersensibilità ritardata. Questi sintomi possono essere assimilati alla cosiddetta malattia da siero (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti i sintomi regrediscono con la sospensione di bupropione e con la somministrazione di antistaminici o corticosteroidi, e si risolvono nel tempo.

#### Ipertensione

Nella pratica clinica è stata segnalata ipertensione, talora grave (vedere paragrafo 4.8) e che ha reso necessario un trattamento acuto, in pazienti trattati con bupropione da solo o in combinazione con terapia sostitutiva della nicotina. Questo fenomeno è stato osservato in pazienti con e senza ipertensione preesistente. All'inizio del trattamento con bupropione, in particolare in pazienti con ipertensione preesistente, dovrebbe essere monitorata la pressione arteriosa, con misurazione del basale e con controlli successivi. Dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di interrompere la terapia con Zyban qualora si verifichi un aumento clinicamente significativo della pressione arteriosa.

Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che si possono ottenere tassi più elevati di cessazione dell'abitudine al fumo associando all'impiego di Zyban sistemi transdermici a base di nicotina (STN). Tuttavia nel gruppo trattato con la combinazione è stata osservata una maggiore incidenza di ipertensione insorta nel corso del trattamento. Se viene impiegata una terapia di combinazione con sistemi transdermici a base di nicotina, si deve porre cautela e si devono effettuare controlli settimanali della pressione arteriosa. Prima di iniziare una terapia di combinazione, il medico deve consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del relativo sistema transdermico a base di nicotina.

#### Pazienti appartenenti a gruppi specifici

**Anziani** - L'esperienza clinica con bupropione non ha identificato alcuna differenza nella tollerabilità fra i pazienti anziani e gli altri adulti. Tuttavia non si può escludere una maggiore sensibilità di alcuni anziani; pertanto in tali pazienti la dose raccomandata è di 150 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

**Pazienti con compromissione epatica** - Bupropione viene ampiamente metabolizzato nel fegato a metaboliti attivi che a loro volta sono ulteriormente metabolizzati. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella farmacocinetica di bupropione quando somministrato a pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata, rispetto a volontari sani, ma i livelli plasmatici di bupropione hanno evidenziato una maggiore variabilità fra i singoli pazienti. Pertanto Zyban deve essere impiegato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata e in questi pazienti è raccomandata la dose di 150 mg una volta al giorno.

Tutti i pazienti con insufficienza epatica devono essere attentamente controllati per la possibile insorgenza di effetti indesiderati (ad es. insonnia, secchezza del cavo orale, convulsioni) che possono indicare livelli elevati del farmaco o dei suoi metaboliti.

**Pazienti con danno renale** - Bupropione viene escreto principalmente nelle urine così come i suoi metaboliti. Pertanto in pazienti con danno renale si raccomanda la dose di 150 mg una volta al giorno, poiché il bupropione e i suoi metaboliti attivi possono accumularsi in quantità superiore al normale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Il paziente deve essere attentamente controllato per possibili effetti indesiderati che possono indicare livelli elevati del farmaco o dei suoi metaboliti.

#### Interferenza con l'esame delle urine

Poiché ha una struttura chimica anfetamino-simile, il bupropione interferisce con i test utilizzati in alcuni esami rapidi per la presenza di farmaci nelle urine, dando luogo a

falsi positivi, in particolare per le anfetamine. Un risultato positivo deve essere generalmente confermato con un metodo più specifico.

#### Vie di somministrazione non appropriate

Zyban è solo per uso orale. Sono stati riportati casi di inalazione delle compresse frantumate o di iniezione di bupropione in forma dissolta, e ciò porta ad un rilascio rapido, ad un assorbimento più veloce e ad un potenziale sovradosaggio. Convulsioni e/o casi di morte sono stati riportati qualora bupropione sia stato somministrato per via intra-nasale o per iniezione parenterale.

#### Sindrome da serotonina

Vi sono state segnalazioni post marketing di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, quando Zyban è co-somministrato con un agente serotoninergico, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (SNRI) (vedere paragrafo 4.5). Se il trattamento concomitante con altri agenti serotoninergici è clinicamente giustificato, si consiglia l'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli aumenti di dose.

La sindrome da serotonina può includere alterazioni dello stato mentale (es. agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (es. tachicardia, pressione arteriosa labile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (es. iperriflessia, mancanza di coordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (es. nausea, vomito, diarrea). Se si sospetta una sindrome da serotonina, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o la sospensione della terapia, a seconda della gravità dei sintomi.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In pazienti che assumono medicinali noti per abbassare la soglia delle convulsioni, Zyban deve essere impiegato solo se sussiste una motivazione clinica irrinunciabile sulla base della quale il potenziale beneficio medico atteso dalla cessazione del fumo superi l'incrementato rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

#### L'effetto di bupropione su altri medicinali:

Sebbene non sia metabolizzato dall'isoenzima CYP2D6, bupropione e il suo principale metabolita, idrossibupropione, sono inibitori della via metabolica mediata dall'isoenzima CYP2D6. La somministrazione contemporanea di bupropione cloridrato e desipramina in volontari sani, noti per essere metabolizzatori estensivi dell'isoenzima CYP2D6, ha determinato aumenti rilevanti (da 2 a 5 volte) della  $C_{max}$  e della AUC della desipramina. L'inibizione dell'isoenzima CYP2D6 si è mantenuta per almeno 7 giorni dopo l'ultima dose di bupropione cloridrato.

La terapia concomitante con medicinali con bassi indici terapeutici, principalmente metabolizzati dall'isoenzima CYP2D6, deve essere iniziata all'estremità inferiore dell'intervallo posologico del farmaco somministrato in concomitanza. Tali medicinali includono alcuni antidepressivi (ad es. desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicotici (ad es. risperidone, tioridazina), beta-bloccanti (ad es. metoprololo), e anti-aritmici di Tipo 1C (ad es. propafenone, flecainide). Se Zyban viene aggiunto al regime di trattamento di un paziente già in terapia con uno di tali medicinali, deve essere presa in considerazione la necessità di diminuire la dose del medicinale

originale. In questi casi deve essere attentamente considerato il beneficio atteso dal trattamento con Zyban rispetto ai rischi potenziali.

Vi sono state segnalazioni post marketing di sindrome da serotonina, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, quando Zyban è co-somministrato con un agente serotoninergico, quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (SNRI) (vedere paragrafo 4.4).

I farmaci che richiedono l'attivazione metabolica da parte del CYP2D6 al fine di essere efficaci (es. tamoxifene), possono avere una ridotta efficacia quando somministrati in concomitanza con inibitori del CYP2D6, come il bupropione (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene il citalopram non sia metabolizzato prevalentemente dall'isoenzima CYP2D6, in uno studio il bupropione ha determinato l'aumento della  $C_{max}$  e della AUC del citalopram rispettivamente del 30% e del 40%.

La somministrazione concomitante di digossina e bupropione può ridurre i livelli di digossina. Sulla base di un confronto tra studi clinici, nei volontari sani, l' $AUC_{0-24h}$  della digossina è diminuita e la clearance renale è aumentata. I medici devono essere consapevoli del fatto che i livelli di digossina possono aumentare con la sospensione di bupropione e che il paziente deve essere monitorato per la possibile tossicità della digossina

#### L'effetto di altri medicinali sul bupropione:

Il bupropione è metabolizzato nel suo maggiore metabolita attivo idrossibupropione, principalmente dal citocromo P450 CYP2B6 (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (ad es. substrati del CYP2B6: ciclofosfamide, ifosfamide e inibitori del CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), può determinare un aumento dei livelli plasmatici di bupropione e una diminuzione dei livelli del metabolita attivo idrossi-bupropione. Le conseguenze cliniche dell'inibizione del metabolismo del bupropione indotto dall'enzima CYP2B6 e le conseguenti modifiche nel rapporto fra il bupropione e l'idrossibupropione non sono attualmente note.

Poiché il bupropione viene ampiamente metabolizzato, si consiglia cautela quando viene somministrato in concomitanza a medicinali noti per indurre il metabolismo (ad es. carbamazepina, fenitoina, ritonavir, efavirenz) o di inibirlo (ad es. valproato) perché questi possono modificare la sua efficacia clinica e la sua sicurezza.

In una serie di studi condotti in volontari sani, ritonavir (100 mg due volte al giorno o 600 mg due volte al giorno) o ritonavir 100 mg più lopinavir 400 mg due volte al giorno hanno ridotto l'esposizione di bupropione e dei suoi metaboliti maggiori in modo dose-dipendente dal 20 all'80% circa (vedere paragrafo 5.2). In modo analogo, efavirenz 600 mg una volta al giorno per due settimane ha ridotto l'esposizione al bupropione di circa il 55% in volontari sani. I pazienti che ricevono uno di questi farmaci associato a bupropione possono necessitare di dosi incrementate di bupropione, ma la dose massima raccomandata per bupropione non deve essere superata.

La nicotina, somministrata mediante cerotti transdermici, non ha manifestato effetti sulla farmacocinetica del bupropione e dei suoi metaboliti.

#### Altre interazioni:

Il fumo è associato ad un aumento dell'attività del complesso enzimatico CYP1A2. A seguito della cessazione dell'abitudine al fumo, si può verificare una riduzione nella clearance dei medicinali metabolizzati da questo enzima, ciò può dar luogo all'aumento dei livelli plasmatici di tali prodotti medicinali. Tale aumento può essere particolarmente importante per quei medicinali, con una finestra terapeutica limitata (quali ad es., teofillina, tacrina e clozapina) che sono principalmente metabolizzati dal sistema enzimatico CYP1A2. Non sono conosciute le conseguenze cliniche della cessazione dell'abitudine al fumo su altri prodotti medicinali che sono metabolizzati parzialmente dal complesso enzimatico CYP1A2 (quali ad esempio imipramina, olanzapina, clomipramina e fluvoxamina). Inoltre, dati limitati indicano che il metabolismo della flecainide o della pentazocina possono anche essere indotti dall'abitudine al fumo.

La somministrazione di Zyban a pazienti che sono in trattamento con levodopa o con amantadina deve essere intrapresa con cautela. Dati clinici limitati suggeriscono una maggiore incidenza di effetti indesiderati (ad es. nausea, vomito e episodi neuropsichiatrici - vedere paragrafo 4.8) in pazienti che ricevono bupropione in concomitanza con levodopa o amantadina.

Sebbene i dati clinici non evidenzino una interazione farmacocinetica fra il bupropione e l'alcool, vi sono state rare segnalazioni di eventi avversi neuropsichiatrici o di ridotta tolleranza all'alcool in pazienti che assumevano bevande alcoliche durante il trattamento con Zyban. Il consumo di alcool durante il trattamento con Zyban deve essere ridotto al minimo o escluso.

Poiché gli inibitori delle monoaminossidasi A e B aumentano anche la via catecolaminergica, con un meccanismo differente dal bupropione, l'uso concomitante di Zyban e inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in quanto esiste un aumento della possibilità di reazioni avverse a seguito della loro co-somministrazione. Devono trascorrere almeno 14 giorni tra l'interruzione degli inibitori irreversibili delle MAO e l'inizio del trattamento con Zyban. Per quanto riguarda gli inibitori reversibili delle MAO è sufficiente un periodo di 24 ore.

Gli studi suggeriscono che l'esposizione al bupropione possa essere aumentata quando le compresse di bupropione a rilascio prolungato sono assunte con un pasto ad alto contenuto lipidico (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Alcuni studi epidemiologici sugli esiti della gravidanza a seguito di esposizione materna al bupropione nel primo trimestre hanno riportato un'associazione con aumento del rischio di alcune malformazioni cardiovascolari congenite, in particolare difetti del setto ventricolare e difetti cardiaci relativi al tratto di efflusso ventricolare sinistro. Questi risultati non sono coerenti tra gli studi. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Zyban non deve essere usato in gravidanza. Le donne in gravidanza devono essere incoraggiate a smettere di fumare senza l'impiego di una terapia farmacologica.

### Allattamento

Il bupropione e i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. La decisione se astenersi dall'allattamento al seno o astenersi dalla terapia con Zyban deve essere presa



tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il neonato / bambino e il beneficio della terapia con Zyban per la madre.

#### Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di bupropione sulla fertilità umana. Uno studio di riproduzione nel ratto non ha mostrato segni di ridotta fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Come con altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC), bupropione può influenzare la capacità di effettuare compiti che richiedano capacità di giudizio o abilità motorie e cognitive. È stato anche segnalato che Zyban può causare capogiri e senso di leggerezza alla testa. Pertanto i pazienti debbono porre particolare attenzione prima di guidare o di usare macchinari fino a che non siano ragionevolmente certi che Zyban compresse non influenzi in maniera negativa le loro prestazioni.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La lista sotto riportata fornisce informazioni sugli effetti indesiderati identificati dall'esperienza clinica, suddivisi per incidenza e secondo la Classificazione per Sistemi e Organi. È importante tenere conto che la cessazione dell'abitudine al fumo viene spesso associata con i sintomi derivanti dall'astinenza da nicotina (ad es. agitazione, insonnia, tremore, sudorazione), alcuni dei quali vengono riscontrati anche tra gli eventi avversi associati a Zyban.

Gli effetti indesiderati sono elencati in accordo con la frequenza della loro manifestazione, secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Anemia, leucopenia e trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Reazioni di ipersensibilità quali orticaria
	Raro	Reazioni di ipersensibilità più gravi, incluse angioedema, dispnea/broncospasmo e shock anafilattico. Artralgia, mialgia e febbre sono state anche segnalate in concomitanza con reazione cutanea e altri sintomi indicativi di ipersensibilità ritardata. Questi sintomi possono essere simili a quelli della malattia da siero.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Anoressia
	Raro	Alterazioni della glicemia

	Non nota	Iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia (vedere paragrafo 4.2)
	Comune	Depressione (vedere paragrafo 4.4), agitazione, ansia
	Non comune	Confusione
	Raro	Irritabilità, ostilità, allucinazioni, depersonalizzazione, sogni anomali inclusi gli incubi
	Molto raro	Deliri, ideazione paranoica, irrequietezza, aggressività
	Non nota	Ideazione suicida e comportamento suicida***, psicosi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Tremore, disturbi della concentrazione, cefalea, capogiri, alterazioni del gusto
	Raro	Convulsioni (vedere nota a fine tabella)**; distonia, atassia, parkinsonismo, incoordinazione, disturbi della memoria, parestesie, sincope
	Non nota	Sindrome da serotonina****
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Palpitazioni
Patologie vascolari	Non comune	Aumento della pressione sanguigna (talvolta grave), vampate
	Raro	Vasodilatazione, ipotensione posturale
Patologie gastrointestinali	Comune	Secchezza del cavo orale, disturbi gastrointestinali inclusi nausea e vomito, dolore addominale, costipazione
Patologie epatobiliari	Raro	Innalzamento degli enzimi epatici, ittero, epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*	Comune	eruzione cutanea, prurito, sudorazione
	Raro	Sono stati segnalati anche eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson Riacutizzazione di psoriasi
	Non nota	Sindrome da lupus eritematoso sistemico aggravata, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Contrazioni muscolari
Patologie renali e urinarie	Raro	Pollachiuria e/o ritenzione urinaria
	Molto raro	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre
	Non comune	Dolore toracico, astenia

\* L'ipersensibilità si può manifestare sotto forma di reazioni cutanee. Vedere "Disturbi del sistema immunitario" e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo"

\*\* L'incidenza di convulsioni è circa dello 0,1% (1/1000). I tipi di convulsioni più comuni sono quelle generalizzate tonico-clonico, una tipologia che può dar luogo in alcuni casi a confusione o deficit nella memoria successivi all'attacco (vedere paragrafo 4.4).

\*\*\* Sono stati segnalati casi di ideazione suicida e comportamento suicida durante la terapia con bupropione (vedere paragrafo 4.4).

\*\*\*\* La sindrome da serotonina può verificarsi come conseguenza di un'interazione tra bupropione e un medicinale serotoninergico quali gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (SNRI) (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9 Sovradosaggio

È stata segnalata l'ingestione di dosi pari a oltre 10 volte la dose massima terapeutica. Oltre agli eventi segnalati nella sezione Effetti indesiderati, il sovradosaggio ha dato luogo a sintomi, quali sonnolenza, perdita di coscienza e/o modifiche dell'ECG quali disturbi della conduzione (incluso un allungamento del QRS), aritmie e tachicardia. È stato anche segnalato un prolungamento dell'intervallo QTc ma generalmente in concomitanza con il prolungamento del QRS ed un aumento della frequenza cardiaca. Sebbene la maggior parte dei pazienti si siano ristabiliti senza sequele, sono stati raramente segnalati decessi associati a bupropione in pazienti che avevano assunto dosi ampiamente in eccesso del farmaco. È stata segnalata anche sindrome da serotonina.

Trattamento: in caso di sovradosaggio, si consiglia l'ospedalizzazione del paziente. Devono essere monitorati l'ECG e i segni vitali.

Devono essere assicurate una adeguata pervietà delle vie aeree, ossigenazione e ventilazione. È raccomandato l'uso di carbone attivo. Non è noto alcun antidoto specifico per bupropione. Ulteriori interventi saranno effettuati secondo quanto richiesto dalla prassi clinica.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi, Codice ATC: N06AX12

#### Meccanismo d'azione

Bupropione è un inibitore selettivo della ricaptazione neuronale delle catecolamine (noradrenalina e dopamina) con effetti minimi sulla ricaptazione delle indolamine (serotonina) e non inibisce le monoaminossidasi. Il meccanismo con il quale bupropione favorisce la capacità dei pazienti di astenersi dal fumo non è noto.

Tuttavia, si presume che questa azione sia mediata da meccanismi noradrenergici e/o dopaminergici.

#### Sicurezza clinica

La proporzione di difetti congeniti cardiaci nelle gravidanze osservata prospetticamente con esposizione prenatale al bupropione nel primo trimestre, era 9/675 (1,3%) nell'International Pregnancy Registry.

In uno studio retrospettivo non vi era maggiore proporzione di malformazioni congenite o malformazioni cardiovascolari tra più di mille primi trimestri di esposizione a bupropione rispetto all'uso di altri antidepressivi.

In un'analisi retrospettiva che ha utilizzato i dati del National Birth Defects Prevention Study, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra il verificarsi di un difetto cardiaco del tratto di efflusso sinistro nel neonato e l'uso materno auto-riferito di bupropione nelle fasi iniziali della gravidanza. Non è stata osservata alcuna associazione tra l'uso materno di bupropione e ogni altro tipo di difetto cardiaco o con tutte le categorie di difetti cardiaci combinati.

Un'ulteriore analisi dei dati dallo Slone Epidemiology Centre Birth Defects Study non ha trovato alcun aumento statisticamente significativo di difetti cardiaci del tratto di

efflusso ventricolare sinistro con l'uso materno di bupropione. Tuttavia, un'associazione statisticamente significativa è stata osservata per difetti del setto ventricolare a seguito dell'uso di bupropione da solo durante il primo trimestre.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di 150 mg di bupropione cloridrato in compresse a rilascio prolungato in volontari sani, si osservano picchi di concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$ ) di circa 100 nanogrammi per ml in un lasso di tempo compreso tra 2,5 e 3 ore circa.

I valori della AUC e della  $C_{max}$  di bupropione e dei suoi metaboliti attivi idrossibupropione e treidrobupropione aumentano proporzionalmente alle dosi entro un intervallo di dosi di 50-200 mg a seguito di somministrazione singola ed entro un intervallo di dosi di 300-450 mg/die a seguito di somministrazione cronica. I valori di  $C_{max}$  e AUC di idrossibupropione sono circa 3 e 14 volte più elevati, rispettivamente, dei valori di  $C_{max}$  e AUC di bupropione. La  $C_{max}$  di treidrobupropione è confrontabile con la  $C_{max}$  di bupropione, mentre la AUC di treidrobupropione è circa 5 volte più elevata di quella di bupropione. Il picco dei livelli plasmatici di idrossibupropione e treidrobupropione viene raggiunto dopo circa 6 ore dalla somministrazione di una dose singola di bupropione. I livelli plasmatici di eritroidrobupropione (un isomero di treidrobupropione, che è anche un metabolita attivo) non sono quantificabili dopo una singola somministrazione di bupropione.

In seguito a somministrazione cronica di bupropione 150 mg due volte al giorno, la  $C_{max}$  di bupropione è simile ai valori riportati dopo dose singola. Per idrossibupropione e treidrobupropione, i valori di  $C_{max}$  allo stato stazionario sono più elevati (circa 4 e 7 volte rispettivamente) che dopo una dose singola. I livelli plasmatici di eritroidrobupropione sono comparabili ai livelli plasmatici, allo stato stazionario, di bupropione. Lo stato stazionario di bupropione e dei suoi metaboliti è raggiunto entro 5-8 giorni. La biodisponibilità assoluta di bupropione non è nota; i dati di escrezione nelle urine, tuttavia, mostrano che almeno l'87% della dose di bupropione è assorbita.

Due studi condotti in volontari sani con compresse di bupropione 150 mg a rilascio prolungato suggeriscono che l'esposizione al bupropione può essere aumentata quando le compresse a rilascio prolungato di Zyban sono assunte con il cibo. Quando assunto dopo un pasto ad alto contenuto lipidico, le concentrazioni plasmatiche al picco di bupropione ( $C_{max}$ ) aumentavano dell'11% e del 35% nei due studi, mentre l'esposizione complessiva al bupropione (AUC) aumentava del 16% e del 19%.

### Distribuzione

Bupropione viene ampiamente distribuito con un volume di distribuzione apparente di circa 2000 litri.

Bupropione, idrossibupropione e treidrobupropione sono legati moderatamente alle proteine plasmatiche (84%, 77% e 42%, rispettivamente).

Bupropione e i suoi metaboliti attivi vengono escreti nel latte umano. Studi nell'animale hanno dimostrato che bupropione ed i suoi metaboliti attivi oltrepassano la barriera ematoencefalica e la placenta.

### Biotrasformazione

Bupropione è ampiamente metabolizzato nell'uomo. Sono stati identificati nel plasma tre metaboliti farmacologicamente attivi: idrossibupropione e gli isomeri amino-alcolici, treidrobupropione ed eritroidrobupropione. Essi possono avere importanza

clinica dal momento che le loro concentrazioni plasmatiche sono pari o più elevate di quelle di bupropione. I metaboliti attivi sono ulteriormente metabolizzati a metaboliti inattivi (alcuni dei quali non sono stati pienamente caratterizzati ma possono includere coniugati) ed escreti nelle urine.

Studi *in vitro* indicano che bupropione è metabolizzato nel suo maggior metabolita attivo idrossibupropione, principalmente da CYP2B6, mentre CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1 sono meno coinvolti. Al contrario, la formazione di treidrobupropione coinvolge la riduzione carbonilica ma non coinvolge gli isoenzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 4.5).

Il potenziale di inibizione di treidrobupropione e di eritroidrobupropione nei confronti del citocromo P450 non è stato studiato.

Bupropione e idrossibupropione sono entrambi inibitori dell'isoenzima CYP2D6 con valori di  $K_i$  di 21 e 13,3  $\mu\text{M}$ , rispettivamente (vedere paragrafo 4.5).

A seguito della somministrazione orale di una dose singola da 150 mg di bupropione, non si è osservata differenza, fra fumatori e non fumatori, nella  $C_{\text{max}}$ , emivita,  $T_{\text{max}}$ , AUC, o nella clearance di bupropione o dei suoi maggiori metaboliti.

Bupropione ha dimostrato di indurre il proprio metabolismo in animali a seguito di somministrazione subcronica. Nell'uomo, non esiste evidenza dell'induzione enzimatica di bupropione o idrossibupropione in volontari o pazienti trattati con dosi raccomandate di bupropione cloridrato per 10-45 giorni.

### **Eliminazione**

A seguito della somministrazione orale di 200 mg di  $^{14}\text{C}$ -bupropione nell'uomo, l'87% ed il 10% della dose radioattiva è stato ritrovato rispettivamente nelle urine e nelle feci. La frazione della dose di bupropione escreta immodificata era solo lo 0,5%, il che è coerente con l'esteso metabolismo di bupropione. Meno del 10% di questa dose marcata con  $^{14}\text{C}$  era presente nelle urine come metaboliti attivi.

La clearance apparente media a seguito di somministrazione orale di bupropione cloridrato è circa di 200 L/h e l'emivita media di eliminazione di bupropione è di circa 20 ore.

L'emivita di eliminazione di idrossibupropione è di circa 20 ore. Le emivite di eliminazione di treidrobupropione e di eritroidrobupropione sono più lunghe (37 e 33 ore rispettivamente).

### **Gruppi speciali di pazienti**

#### **Pazienti con danno renale**

L'eliminazione di bupropione e dei suoi principali metaboliti attivi può essere ridotta in pazienti con funzionalità renale compromessa. Dati limitati in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o con compromissione della funzione renale da moderata a grave indicano che l'esposizione al bupropione e/o ai suoi metaboliti è aumentata (vedere paragrafo 4.4).

#### **Pazienti con compromissione epatica**

La farmacocinetica di bupropione e dei suoi metaboliti attivi non è differente, in maniera statisticamente significativa, in pazienti affetti da cirrosi di grado da lieve a moderato, rispetto a quanto osservato nei volontari sani, sebbene in tali pazienti si sia osservata una maggiore variabilità (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con grave cirrosi epatica la  $C_{max}$  e la AUC di bupropione erano aumentate in maniera sostanziale (differenze medie rispettivamente di circa il 70% e 3 volte superiori) e più variabili se confrontate con i valori riscontrati nei volontari sani; anche l'emivita media di eliminazione era prolungata (di circa il 40%). Per l'idrossibupropione, la  $C_{max}$  media era inferiore (di circa il 70%), la AUC media tendeva a essere aumentata (di circa il 30%), la  $T_{max}$  mediana era ritardata (di circa 20 ore) e le emivite medie di eliminazione erano prolungate (di circa 4 volte), rispetto ai volontari sani. Per il treidrobupropione e l'eritroidrobupropione, la  $C_{max}$  media tendeva ad essere inferiore (di circa il 30%), la AUC media tendeva ad essere più elevata (di circa il 50%), la  $T_{max}$  mediana era ritardata (di circa 20 ore), e l'emivita media di eliminazione era prolungata (di circa 2 volte) rispetto ai volontari sani (vedere paragrafo 4.3).

## **Pazienti anziani**

Studi di farmacocinetica in pazienti anziani hanno dato luogo a risultati variabili. Uno studio per dose singola ha dimostrato che la farmacocinetica di bupropione e dei suoi metaboliti nell'anziano non differisce da quella in pazienti più giovani.

Un altro studio di farmacocinetica, condotto per dose singola e ripetuta, ha suggerito che nell'anziano si possa verificare in grado maggiore un accumulo di bupropione e dei suoi metaboliti.

L'esperienza clinica non ha identificato differenze nella tollerabilità fra pazienti anziani e giovani, ma non può essere esclusa una maggiore sensibilità al farmaco nei pazienti più anziani (vedere paragrafo 4.4).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità riproduttiva condotti in ratti a livelli di esposizione simili a quelli ottenuti con la dose massima raccomandata nell'uomo (in base ai dati sistemici di esposizione) non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità, sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale.

Studi di tossicità riproduttiva condotti nei conigli trattati con dosi fino a 7 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su una base mg/m<sup>2</sup> (non sono disponibili dati sistemici sulle esposizioni) hanno rivelato solo un leggero aumento di variazioni scheletriche (aumento dell'incidenza di variazioni anatomiche comuni di una costola toracica accessoria e della ritardata ossificazione delle falangi). Inoltre, a dosi tossiche per la madre, è stata osservata una diminuzione del peso fetale dei conigli.

In studi nell'animale, dosi di bupropione di molte volte superiori a quelle terapeutiche nell'uomo hanno causato, tra gli altri, i seguenti sintomi dose-dipendenti: atassia e convulsioni in ratti, debolezza generale, tremori ed emesi in cani e aumento della letalità in entrambe le specie. Poiché esiste una induzione enzimatica nell'animale ma non nell'uomo, le esposizioni sistemiche negli animali erano simili alle esposizioni sistemiche rilevate nell'uomo alla massima dose raccomandata.

Sono state osservate modificazioni a livello epatico in studi animali, ma queste riflettono l'azione di un induttore enzimatico epatico. Alle dosi raccomandate nell'uomo, il bupropione non induce il proprio metabolismo. Questo suggerisce che gli effetti epatici osservati in studi su animali da laboratorio hanno solo un'importanza limitata nella valutazione e nella determinazione del rischio associato all'uso di bupropione.

I dati di genotossicità indicano che il bupropione è un debole mutageno batterico, ma non un mutageno per le cellule di mammifero e pertanto non rappresenta elemento di preoccupazione come agente genotossico umano. Studi nel topo e nel ratto confermano l'assenza di cancerogenesi in queste specie.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa**

Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Cisteina cloridrato monoidrato  
Magnesio stearato

#### **Rivestimento con film**

Ipromellosa  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)  
Cera carnauba

#### **Inchiostro per la stampa**

Ferro ossido nero (E172)  
Ipromellosa

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Scatole di cartone contenenti blister costituiti da foglio laminato a freddo/ foglio a prova di bambino (PA-Alu-PVC/Carta-Alu).

Confezioni da 30, 40, 50, 60 o 100 compresse. Ciascun blister contiene 10 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**



## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 compresse a rilascio prolungato da 150 mg	A.I.C. 034853010
40 compresse a rilascio prolungato da 150 mg	A.I.C. 034853022
50 compresse a rilascio prolungato da 150 mg	A.I.C. 034853034
60 compresse a rilascio prolungato da 150 mg	A.I.C. 034853046
100 compresse a rilascio prolungato da 150 mg	A.I.C. 034853059

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2000/1 dicembre 2009

Data del rinnovo più recente: dicembre 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**