CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nelbrio, 300 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 300 mg bupropionu chlorowodorku odpowiadający 260 mg bupropionu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu barwy brzoskwiniowej, okrągłe, ze ściętymi krawędziami, o średnicy ok. 9,4 mm, obustronnie wypukłe z nadrukiem „V1 72” na jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nelbrio jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosując ten produkt leczniczy nie jest możliwe osiągnięcie dawki 150 mg, dlatego należy stosować inne produkty lecznicze dostępne w obrocie.

Dorośli

Zalecaną dawką początkową jest 150 mg bupropionu chlorowodorku, podawane raz na dobę. Optymalna dawka nie została ustalona w badaniach klinicznych. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia dawką 150 mg nie jest widoczna poprawa, dawkę można zwiększyć do 300 mg podawanych raz na dobę. Pomiędzy kolejnymi dawkami powinna być zachowana co najmniej 24 godzinna przerwa.

Działanie bupropionu było obserwowane po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, pełne działanie przeciwdepresyjne może wystąpić dopiero po kilku tygodniach leczenia.

Pacjentów z depresją należy leczyć przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że nie występują już u nich objawy choroby.

Do bardzo częstych objawów niepożądanych należy bezsenność, która najczęściej jest przemijająca. Występowanie bezsenności może być zmniejszone przez unikanie podawania produktu leczniczego przed zaśnięciem (należy pamiętać o co najmniej 24 godzinnej przerwie między dawkami).

- **Zmiana leczenia u pacjentów stosujących bupropion, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:** Podczas zmiany leczenia z tabletek zawierających bupropion o przedłużonym uwalnianiu podawanych

dwa razy na dobę na tabletki Nelbrio, należy w miarę możliwości stosować taką samą całkowitą dawkę dobową.

Przerwanie leczenia
Chociaż w badaniach klinicznych dotyczących bupropionu nie stwierdzano objawów odstawienia (mierzonych raczej jako zdarzenia zgłaszane spontaniczne, a nie z zastosowaniem skal oceny), należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Bupropion jest selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwytu neuronalnego amin katecholowych i nie można wykluczyć efektu „z odbicia" lub reakcji odstawienia.

Dzieci i młodzież
Produkt leczniczy Nelbrio nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Nelbrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone.

Pacjenci w podeszłym wieku
Skuteczność stosowania u pacjentów w podeszłym wieku nie została jednoznacznie określona.
W badaniu klinicznym stosowano taką samą dawkę, jak u dorosłych pacjentów (patrz: *Dorośli*). Nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby
Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Nelbrio pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na większe zróżnicowanie farmakokinetyki leku zalecaną dawką jest 150 mg bupropionu chlorowodorku raz na dobę. Produkt leczniczy Nelbrio jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką marskością wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek
Zalecaną dawką u takich pacjentów jest 150 mg bupropionu chlorowodorku stosowane raz na dobę, gdyż bupropion i jego czynne metabolity mogą gromadzić się u nich w większym stopniu niż zwykle (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania
Podanie doustne
Tabletki Nelbrio należy połykać w całości. Tabletek nie należy przełamywać, rozkruszać ani żuć, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym napadów drgawkowych.
Tabletki Nelbrio mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na bupropion lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze zawierające bupropion, ponieważ wystąpienie napadów drgawkowych jest zależne od dawki, i aby uniknąć przedawkowania.
- u pacjentów z aktualnie występującymi napadami drgawkowymi lub napadami drgawkowymi w wywiadzie.
- u pacjentów ze zdiagnozowanymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego.
- u pacjentów, którzy w dowolnym momencie w trakcie leczenia nagle odstawiają alkohol lub inne leki, o których wiadomo, że ich odstawienie związane jest z ryzykiem występowania napadów drgawkowych (szczególnie benzodiazepiny i leki o działaniu podobnym do benzodiazepin).
- u pacjentów z ciężką marskością wątroby.
- u pacjentów z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości bulimią lub jadłowstrętem psychicznym.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Nelbrio i inhibitorów MAO jest przeciwwskazane. Produkt leczniczy Nelbrio 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady drgawkowe

Nie należy stosować większych niż zalecane dawek bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, ponieważ stosowanie bupropionu jest związane z ryzykiem wystąpienia zależnego od dawki napadu drgawkowego. Częstość występowania napadów drgawkowych w badaniach klinicznych z zastosowaniem bupropionu o zmodyfikowany uwalnianiu podczas stosowania dawek do 450 mg/dobę wynosiła około 0,1%.

Podczas stosowania bupropionu istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego związane z obecnością czynników predysponujących, które obniżają próg pobudliwości drgawkowej. Dlatego też podczas stosowania produktu leczniczego Nelbrio należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono jeden lub kilka takich czynników predysponujących do obniżenia progu pobudliwości drgawkowej.

Wszyscy pacjenci powinni być ocenieni pod kątem występowania u nich czynników predysponujących, do których należą:
- równoczesne stosowanie innych produktów leczniczych obniżających próg pobudliwości drgawkowej (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwmalaryczne, tramadol, teofilina, steroidy działające ogólnoustrojowo, chinolony i leki przeciwhistaminowe działające uspokajająco),
- uzależnienie od alkoholu (patrz również punkt 4.3),
- uraz głowy w wywiadzie,
- cukrzyca leczona lekami hipoglikemizującymi lub insuliną,
- stosowanie leków stymulujących lub zmniejszających apetyt.

Leczenie produktem leczniczym Nelbrio powinno być przerwane i nie jest zalecane u pacjentów, u których w trakcie terapii wystąpiły napady drgawkowe.

Neuropsychiatria

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). To ryzyko utrzymuje się, dopóki nie wystąpi wyraźna remisja. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych lub następnych tygodni leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą aż do czasu, kiedy wystąpi poprawa. Doświadczenie kliniczne wykazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ci, którzy przed rozpoczęciem terapii wykazywali znaczny stopień nasilenia myśli samobójczych, są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do placebo.

Pacjenci, w szczególności ci z grupy wysokiego ryzyka, powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w trakcie farmakoterapii, zwłaszcza w jej wczesnej fazie lub po zmianie dawkowania. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o konieczności obserwacji wszelkich oznak pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, myśli lub zachowań samobójczych oraz nietypowych zmian w

zachowaniu. W przypadku wystąpienia tych objawów powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.

Wystąpienie niektórych objawów psychicznych może zależeć albo od stanu choroby podstawowej lub od stosowanego leczenia (patrz poniżej: Objawy neuropsychiatryczne, w tym mania i choroba afektywna dwubiegunowa; patrz również punkt 4.8).

Należy rozważyć zmianę schematu leczenia, włącznie z jego przerwaniem, u pacjentów, u których wystąpiło nasilenie myśli/zachowań samobójczych, szczególnie jeżeli te objawy są ciężkie, występujące nagle lub dotychczas nie występowały.

Objawy neuropsychiatryczne, w tym mania i choroba afektywna dwubiegunowa

Zgłaszano objawy neuropsychiatryczne podczas stosowania bupropionu (patrz punkt 4.8).
W szczególności obserwowano objawy psychotyczne i maniakalne, głównie u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie. Dodatkowo epizod dużej depresji może być początkowym objawem zaburzeń dwubiegunowych. Panuje ogólne przekonanie (choć nie uzyskane w kontrolowanych badaniach), że leczenie takiego epizodu samym lekiem przeciwdepresyjnym może zwiększyć prawdopodobieństwo wywołania mieszanego/ maniakalnego epizodu u pacjentów z ryzykiem zaburzeń dwubiegunowych. Ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania bupropionu w skojarzeniu ze stabilizatorami nastroju u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi w wywiadzie sugeruje małą częstość przejścia w manię. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem przeciwdepresyjnym, pacjenci powinni być odpowiednio zbadani w celu określenia ryzyka wystąpienia zaburzeń dwubiegunowych; takie badanie powinno zawierać szczegółowy wywiad psychiatryczny, w tym wywiad rodzinny dotyczący samobójstw, zaburzeń dwubiegunowych i depresji.

Dane uzyskane z badań na zwierzętach sugerują możliwość wywołania uzależnienia. Jednakże, badania nad skłonnością do nadużywania u ludzi i rozległe doświadczenie kliniczne wskazują, że bupropion ma mały potencjał wywoływania uzależnienia.
Kliniczne doświadczenie z bupropionem u pacjentów poddawanych leczeniu elektrowstrząsami jest ograniczone. Należy wykazać ostrożność podczas stosowania leczenia elektrowstrząsami u pacjentów równocześnie leczonych bupropionem.

<u>Nadwrażliwość</u>

Leczenie produktem leczniczym Nelbrio 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 leczniczego Nelbrio, jak również o konieczności odpowiedniego leczenia objawowego przez odpowiednio długi czas (co najmniej jeden tydzień). Objawy typowe obejmują wysypkę skórną, świąd, pokrzywkę lub ból w klatce piersiowej, bardziej nasilone reakcje mogą obejmować: obrzęk naczynioruchowy, duszność/skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i rumień wielopostaciowy. Ból stawów, ból mięśni i gorączka były również zgłaszane w połączeniu z wysypką i innymi objawami wskazującymi na opóźnioną nadwrażliwość (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy ulegały złagodzeniu po przerwaniu leczenia bupropionem i rozpoczęciu leczenia lekami przeciwhistaminowymi lub kortykosteroidami, po czym z czasem ustępowały.

<u>Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR)</u>

W związku z leczeniem bupropionem notowano występowanie ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), takich jak zespół Stevensa- Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP, ang. acute generalised exanthematous pustulosis) oraz reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogących zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

Pacjentów należy poinformować o objawach i należy ich ściśle obserwować w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią objawy wskazujące na te reakcje, należy natychmiast odstawić bupropion i rozważyć wdrożenie alternatywnego sposobu leczenia. Jeśli u pacjenta rozwinął się SJS, TEN, AGEP lub DRESS podczas stosowania bupropionu, już nigdy nie należy wznawiać u niego leczenia tym produktem leczniczym.

Choroby sercowo-naczyniowe

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania bupropionu w leczeniu depresji u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową jest ograniczone. Należy zachować ostrożność u takich pacjentów. Jednakże bupropion był stosunkowo dobrze tolerowany w badaniach dotyczących zaprzestawania palenia tytoniu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 5.1).

Ciśnienie tętnicze krwi

Wykazano, że bupropion nie zwiększa znacząco ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów bez depresji, w pierwszym stadium nadciśnienia tętniczego. Jednak w praktyce klinicznej nadciśnienie tętnicze, które w pewnych przypadkach może być ciężkie (patrz punkt 4.8) i wymaga intensywnego leczenia, było zgłaszane u pacjentów przyjmujących bupropion. Te obserwacje pochodzą od pacjentów z wcześniej obecnym nadciśnieniem tętniczym oraz pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie.

Należy określić wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia, a następnie monitorować to ciśnienie, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym. Należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Nelbrio, jeżeli stwierdza się klinicznie istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne zastosowanie bupropionu i nikotynowego systemu transdermalnego może spowodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

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 odprowadzeniach 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

Dzieci i młodzież
Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest związane z ryzykiem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży z dużą depresją i innymi zaburzeniami psychicznymi.

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 surowicy było bardzo zróżnicowane u poszczególnych pacjentów. Dlatego produkt Nelbrio należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Wszyscy pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być ściśle kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. bezsenność, suchość w jamie ustnej, napady drgawkowe), które mogą wskazywać na duże stężenie leku lub jego metabolitów w organizmie.

Zaburzenia czynności nerek
Bupropion w postaci metabolitów wydalany jest głównie z moczem.

Z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek bupropion i jego czynne metabolity mogą gromadzić się w organizmie w stopniu większym niż u osób, których nerki pracują prawidłowo. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. bezsenność, suchość w jamie ustnej, napady drgawkowe), które mogą wskazywać na duże stężenie leku lub jego metabolitów w organizmie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Skuteczność stosowania u pacjentów w podeszłym wieku nie została jednoznacznie określona.
W badaniu klinicznym u pacjentów w podeszłym wieku stosowano taką samą dawkę, jak u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2 Dorośli i 5.2). Nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

Wpływ na badania moczu

Z uwagi na budowę 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

Nelbrio 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 wystąpienia napadów drgawkowych i (lub) zgonów po przyjęciu bupropionu donosowo lub we wstrzyknięciu pozajelitowym.

Zespół serotoninowy

Po wprowadzeniu bupropionu do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, w przypadku gdy Nelbrio był podawany jednocześnie z lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)) lub inhibitory wychwytu 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, omamy, 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.

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ inhibitory monoaminooksydazy A i B także wpływają na katecholaminergiczne szlaki metaboliczne, ale w inny sposób niż bupropion, jednoczesne stosowanie produktu Nelbrio i inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Wynika to ze zwiększonego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych związanych z jednoczesnym ich stosowaniem. Należy zachować przerwę przynajmniej 14 dni od zakończenia stosowania

nieodwracalnych inhibitorów MAO, a rozpoczęciem stosowania produktu Nelbrio.
W przypadku odwracalnych inhibitorów MAO wystarczy przerwa 24 godzinna.

Wpływ bupropionu na inne leki:

Pomimo że bupropion i jego główny metabolit hydroksybupropion nie są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, to hamują szlak metaboliczny z udziałem CYP2D6. Równoczesne stosowanie bupropionu chlorowodorku i dezypraminy u zdrowych ochotników, u których występował szybki metabolizm przy udziale 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 bupropionu.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez izoenzym CYP2D6, powinno być rozpoczynane od najmniejszych ich dawek. Do tych produktów leczniczych należą leki przeciwdepresyjne (np. dezypramina, imipramina), leki przeciwpsychotyczne (np. rysperydon, tiorydazyna), β-adrenolityki (np. metoprolol), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i leki przeciwarytmiczne klasy 1C (np. propafenon, flekainid). W przypadku dołączenia Nelbrio 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 Nelbrio w porównaniu do potencjalnego ryzyka.

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

Substancje czynne, 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).

W jednym badaniu bupropion zwiększył C_{max} i AUC cytalopramu odpowiednio o 30% i 40%, chociaż cytalopram (SSRI) nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6.

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 $AUC_{0\text{-}24\ h}$ 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 produktów leczniczych na bupropion

Bupropion jest metabolizowany do głównego czynnego metabolitu hydroksybupropionu 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, np. orfenadryna, tyklopidyna, klopidogrel) może spowodować zwiększenie stężenia bupropionu w osoczu i zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu hydroksybupropionu. Konsekwencje kliniczne zahamowania metabolizmu bupropionu za pośrednictwem CYP2B6 i w efekcie tego zmiany stosunku bupropion/ hydroksybupropion nie są 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 skojarzeniu 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 spowodował zmniejszenie ekspozycji na bupropion u zdrowych ochotników o około 55%. Konsekwencje kliniczne zmniejszonej ekspozycji są niejasne, jednak mogą obejmować zmniejszenie skuteczności leczenia dużej depresji. U pacjentów przyjmujących którykolwiek z tych leków jednocześnie z bupropionem może zaistnieć konieczność podania zwiększonych dawek bupropionu, jednakże maksymalna zalecana dawka nie powinna zostać przekroczona.

Inne informacje o interakcjach

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt leczniczy Nelbrio u pacjentów otrzymujących lewodopę albo amantadynę. Ograniczone dane kliniczne wskazują na częstsze występowanie działań niepożądanych (np. nudności, wymiotów i objawów psychicznych – patrz punkt 4.8) u pacjentów równocześnie stosujących bupropion i lewodopę lub amantadynę.

Chociaż brak danych klinicznych o interakcji farmakokinetycznej pomiędzy bupropionem a alkoholem, odnotowano nieliczne doniesienia o niepożądanych objawach neuropsychiatrycznych lub zmniejszonej tolerancji na alkohol wśród pacjentów pijących alkohol podczas leczenia bupropionem. W czasie leczenia produktem Nelbrio należy unikać lub ograniczyć do minimum picie alkoholu.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych dotyczących podawania bupropionu równocześnie z benzodiazepinami. Analiza szlaków metabolicznych *in vitro* nie daje podstaw do wystąpienia takiej interakcji. Po jednoczesnym podaniu bupropionu i diazepamu zdrowym ochotnikom, zaobserwowano słabsze działanie uspokajające niż po podaniu samego diazepamu.

Nie przeprowadzano systematycznej oceny stosowania połączenia bupropionu i leków przeciwdepresyjnych (innych niż dezypramina i cytalopram), benzodiazepin (innych niż diazepam) lub neuroleptyków. Również ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczy jednoczesnego stosowania bupropionu z zielem dziurawca zwyczajnego.

Jednoczesne stosowanie produktu Nelbrio i nikotynowego przezskórnego systemu terapeutycznego może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Z powodu interakcji farmakokinetycznych stężenie bupropionu lub jego metabolitów w osoczu może się zmieniać, co może nasilać działania niepożądane produktu leczniczego (np. suchość w jamie 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 produkty leczniczy 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).

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, wskazują na związek tej terapii ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia u płodu pewnych wrodzonych wad sercowo-naczyniowych, w szczególności ubytków

przegrody międzykomorowej oraz zaburzenia odpływu lewokomorowego. Nie wszystkie badania wykazały takie wyniki. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Bupropion nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki będzie wymagał leczenia bupropionem, a nie będzie innej metody leczenia.

Karmienie piersią

Bupropion i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy zdecydować o wstrzymaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu leczenia produktem Nelbrio po uwzględnieniu korzyści dla noworodka lub niemowlęcia z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikających z leczenia produktem leczniczym Nelbrio.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tak jak inne leki działające na ośrodkowy układ nerwowy, bupropion może wpływać na zdolność wykonywania czynności wymagających oceny sytuacji lub sprawności psychomotorycznej. Pacjenci powinni zachować szczególną ostrożność przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn i upewnić się, że produkt leczniczy Nelbrio nie wpływa niekorzystnie na wykonywane przez nich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane bupropionu zgłaszane w trakcie stosowania klinicznego są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości występowania są określone jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), 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
	Bardzo rzadko	Bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, duszność / skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny Odnotowywano również występowanie bólów stawów, bólów mięśni i gorączki w połączeniu z wysypką i innymi objawami wskazującymi na wystąpienie reakcji nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Objawy te mogą przypominać chorobę posurowiczą
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Bardzo rzadko	Zaburzenia stężenia glukozy we krwi
	Nieznana	Hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenność (patrz punkt 4.2)
	Często	Pobudzenie, lęk

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Depresja (patrz punkt 4.4), splątanie
	Bardzo rzadko	Agresja, wrogość, rozdrażnienie, niepokój, omamy, nieprawidłowe sny, w tym koszmary nocne, depersonalizacja, urojenia, paranoidalne myśli
	Nieznana	Myśli samobójcze i zachowania samobójcze***, psychoza, dysfemia, napad lęku panicznego
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Drżenia, zawroty głowy, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Zaburzenia koncentracji
	Rzadko	Napady drgawkowe (patrz poniżej)**
	Bardzo rzadko	Dystonia, ataksja, parkinsonizm, brak koordynacji, zaburzenia pamięci, parestezja, omdlenie
	Nieznana	Zespół serotoninowy****
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Bardzo rzadko	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi (w niektórych przypadkach znaczny), zaczerwienienie skóry
	Bardzo rzadko	Rozszerzenie naczyń, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego, w tym nudności i wymioty
	Często	Ból brzucha, zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*	Często	Wysypka, świąd, pocenie się
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy i zespół Stevens-Johnsona, zaostrzenie łuszczycy, łysienie
	Nieznana	Zaostrzenie tocznia rumieniowatego układowego, toczeń rumieniowaty skórny, ostra uogólniona osutka krostkowa, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Drżenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia częstości oddawania moczu i (lub) zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie

* Reakcje nadwrażliwości mogą przejawiać się jako reakcje skórne. Patrz: „Zaburzenia układu immunologicznego” i „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”.

** Częstość występowania napadów drgawkowych wynosi około 0,1% (1/1 000). Najczęściej występującym rodzajem napadów drgawkowych są uogólnione napady toniczno-kloniczne, które mogą niekiedy powodować ponapadowe splątanie lub zaburzenia pamięci (patrz punkt 4.4).

*** Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych odnotowano w trakcie leczenia bupropionem lub w krótkim czasie po przerwaniu stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

**** Zespół serotoninowy może wystąpić w wyniku interakcji pomiędzy bupropionem a

serotoninergicznymi produktami leczniczymi takimi, jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny 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 ponad dziesięciokrotnie przewyższających maksymalną dawkę terapeutyczną. Po przedawkowaniu oprócz objawów określonych jako działania 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. Odnotowano również wydłużenie odstępu QTc, ale było to obserwowane w połączeniu z wydłużeniem zespołu QRS i przyspieszeniem akcji serca.

Chociaż większość pacjentów wróciła do zdrowia bez żadnych następstw, zgłaszano rzadkie przypadki zgonów związanych z przedawkowaniem bupropionu u pacjentów, którzy zażyli dawki leku dużo większe od zalecanych. Zgłaszano również wystąpienie zespołu serotoninowego.

Postępowanie: W razie przedawkowania pacjent powinien być przyjęty do szpitala. Należy kontrolować zapis EKG oraz czynności życiowe.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne, Kod ATC: N06AX12.

Mechanizm działania

Bupropion jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwytu zwrotnego amin katecholowych (noradrenaliny i dopaminy) z minimalnym wpływem na wychwyt zwrotny indoloamin (serotonina) i niehamującym żadnej monoaminooksydazy.

Mechanizm działania bupropionu jako leku przeciwdepresyjnego nie jest znany. Wydaje się jednak, że odbywa się on poprzez mechanizm noradrenergiczny i (lub) dopaminergiczny.

Skuteczność kliniczna

Działanie przeciwdepresyjne bupropionu było badane w programie klinicznym obejmującym pacjentów leczonych z powodu dużej depresji (ang. Major Depressive Disorder – MDD), w tym 1155 pacjentów leczonych bupropionem (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) i 1868 pacjentów

leczonych bupropionem (tabletki o przedłużonym uwalnianiu). W siedmiu z tych badań sprawdzano skuteczność bupropionu (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu): 3 były prowadzone w UE z zastosowaniem dawek do 300 mg/dobę, a 4 w USA z zastosowaniem zmiennego dawkowania do 450 mg/dobę. Jako dodatkowe źródło informacji uznaje się dziewięć badań dotyczących stosowania bupropionu (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) w leczeniu MDD, na podstawie biorównoważności bupropionu (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) (raz na dobę) i bupropionu (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) (dwa razy na dobę).

Bupropion (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wykazał statystyczną przewagę nad placebo, mierzoną jako poprawę w całkowitym wyniku MADRS (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) w jednym z dwóch identycznych badań z zastosowaniem dawek w zakresie 150-300 mg. Wskaźniki odpowiedzi i remisji były również statystycznie znamiennie większe po zastosowaniu bupropionu (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w porównaniu z placebo. W trzecim badaniu u osób w podeszłym wieku statystyczna wyższość nad placebo nie została osiągnięta dla pierwszorzędowego parametru, średniej zmiany w porównaniu ze stanem wyjściowym w MADRS (punkt końcowy ang. LOCF – Last Observation Carried Forward), chociaż statystycznie znamienne wyniki były widoczne w analizie drugiego rzędu („Obserwowanego przypadku").

Znaczące korzyści zostały wykazane w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w 2 z 4 badań przeprowadzonych w USA z bupropionem (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) (300-450 mg). Spośród dwóch pozytywnych badań, jedno było kontrolowane placebo u pacjentów z MDD, a jedno było aktywnie kontrolowanym badaniem u pacjentów z MDD.

W badaniu zapobiegania nawrotom pacjenci odpowiadający na ośmiotygodniowe leczenie bupropionem (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) (300 mg/dobę) w fazie otwartej byli przydzieleni losowo do grupy bupropion (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) lub placebo na kolejne 44 tygodnie leczenia. Bupropion (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) wykazał statystycznie znamienną wyższość w porównaniu do placebo ($p<0,05$) w zakresie pierwszorzędowego kryterium wyniku. Skuteczność działania podczas 44-tygodniowego, podwójnie zaślepionego okresu obserwacji wynosiła odpowiednio 64% i 48% dla bupropionu (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) i dla placebo.

Bezpieczeństwo stosowania

Obserwowany prospektywnie odsetek wrodzonych wad serca po prenatalnej ekspozycji na bupropion podawany w pierwszym trymestrze ciąży, zamieszczony w międzynarodowym Rejestrze Ciąż wyniósł 9/675 (1,3%).
W badaniu retrospektywnym u ponad tysiąca pacjentek przyjmujących bupropion w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazano większego odsetka wad wrodzonych u płodów lub wrodzonych wad układu sercowo-naczyniowego niż po zastosowaniu innych leków przeciwdepresyjnych.

Analiza retrospektywna danych z Krajowego Badania nad Profilaktyką Wad Wrodzonych (ang. National Birth Defects Prevention Study) wskazuje na statystycznie istotną zależność między występowaniem wady serca dotyczącej odpływu lewokomorowego 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 danych z badania 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 między występowaniem wad przegrody międzykomorowej, a stosowaniem samego bupropionu w pierwszym trymestrze ciąży.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników nie zaobserwowano po porównaniu z placebo klinicznie znaczącego wpływu na odcinek QTcF bupropionu w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu (450 mg/dobę) po 14 dniach podawania (przy osiągniętym stanie stacjonarnym).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom 300 mg chlorowodorku bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu raz na dobę, maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) około 160 ng/mL obserwowane było po około 5 godzinach. W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC hydroskybupropionu są odpowiednio około 3 i 14 razy większe niż te wartości dla bupropionu. C_{max} treohydrobupropionu w stanie stacjonarnym jest podobna do C_{max} bupropionu, wartość AUC treohydrobupropionu jest około 5 razy większa niż AUC bupropionu, podczas gdy stężenia erytrohydrobupropionu w osoczu są porównywalne do stężeń bupropionu. Maksymalne stężenie w osoczu hydroksybupropionu osiągane jest po 7 godzinach, podczas gdy treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu osiągane jest po 8 godzinach. Wartości C_{max} i AUC bupropionu i jego aktywnych metabolitów hydroksybupropionu i treohydrobupropionu wzrastają proporcjonalnie w zakresie dawek 50-200 mg po podaniu pojedynczej dawki i w zakresie dawek 300-450 mg/dobę po podawaniu długotrwałym.

Całkowita biodostępność bupropionu nie jest znana; chociaż dane dotyczące wydalania z moczem wskazują, że przynajmniej 87% dawki bupropionu jest wchłaniane.

Podanie bupropionu w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w trakcie posiłku nie wywiera wpływu na jego wchłanianie.

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 są wydzielane w mleku ludzkim. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że bupropion i jego czynne metabolity przenikają przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową. Badania tomografii pozytonowej emisyjnej u zdrowych ochotników wskazują, że bupropion przenika do ośrodkowego układu nerwowego i wiąże się z przekaźnikiem zwrotnego wychwytu dopaminy w prążkowiu (około 25% podczas stosowania dawki 150 mg dwa razy na dobę).

Metabolizm

Bupropion jest w dużym stopniu metabolizowany w organizmie człowieka. W osoczu zidentyfikowano trzy aktywne farmakologicznie metabolity: hydroksybupropion i aminoalkoholowe izomery - treohydrobupropion i erytrohydrobupropion. Mogą mieć one znaczenie kliniczne, ponieważ ich stężenie w osoczu jest duże lub większe niż stężenie bupropionu. Czynne metabolity są dalej 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 potencjału działania hamującego treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu na izoenzymy cytochromu P450.

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

Bupropion wykazał indukcję własnego metabolizmu u zwierząt podczas przedłużonego podawania.

U ludzi nie znaleziono dowodów na indukcję enzymów przez bupropion lub hydroksybupropion w grupie ochotników lub pacjentów otrzymujących zalecane dawki bupropionu przez 10 do 45 dni.

Eliminacja

U ludzi, po doustnym podaniu dawki 200 mg ^{14}C-bupropionu, 87% i 10% dawki radioaktywnej znalazło się odpowiednio w moczu i kale. Część dawki bupropionu wydalana w formie niezmienionej stanowiła tylko 0,5%, co jest zgodne są z dużym stopniem metabolizmu bupropionu. Mniej niż 10% znakowanej ^{14}C dawki występowało w moczu jako czynne metabolity.

Średni klirens po doustnym podaniu chlorowodorku bupropionu wynosi około 200 L/h, a średni okres półtrwania bupropionu 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), a wartości AUC w stanie stacjonarnym są odpowiednio 8 i 1,6 razy większe niż dla bupropionu. Stan stacjonarny bupropionu i jego metabolitów jest osiągany w ciągu 8 dni.

Nierozpuszczalna otoczka tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu może pozostać nienaruszona w trakcie pasażu przez przewód pokarmowy i wydalona z kałem.

Szczególne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek
Wydalanie bupropionu i jego głównych czynnych metabolitów może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ograniczone dane dotyczące pacjentów z krańcową niewydolnością nerek lub umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wskazują, że ekspozycja na bupropion i (lub) jego 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 C_{max} i AUC bupropionu były istotnie większe (odpowiednio przeciętnie o około 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 C_{max} była mniejsza (o około 70%), średnia wartość AUC wykazywała tendencję zwyżkową (o około 30%), środkowy T_{max} był opóźniony (o około 20 godzin) i średnie wartości okresów półtrwania były dłuższe (około 4 razy) w porównaniu do zdrowych ochotników. W przypadku treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu średnia wartość C_{max} wykazywała tendencję zniżkową (o około 30%), średnia wartość AUC wykazywała tendencję zwyżkową (o około 50%), środkowy T_{max} był opóźniony (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 pacjentów w podeszłym wieku otrzymano zróżnicowane rezultaty. Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki wykazało, że farmakokinetyka bupropionu i jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku nie różni się od obserwowanej u młodszych pacjentów dorosłych. Kolejne badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej i wielokrotnej dawki sugerowało, że akumulacja bupropionu i jego metabolitów może w większym stopniu występować u pacjentów w podeszłym wieku. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w tolerancji pomiędzy pacjentami w wieku podeszłym a pacjentami młodszymi, nie można jednak wykluczyć występowania większej wrażliwości u pacjentów starszych (patrz punkt 4.4).

Uwalnianie bupropionu *in-vitro* w obecności alkoholu

Badania *in vitro* wykazały, że w obecności dużych stężeń alkoholu (do 40%), bupropion uwalniany jest szybciej z postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu (do 20% w ciągu 2 godzin) (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksycznego działania na rozród u szczurów, z zastosowaniem dawki odpowiadającej maksymalnej dawce 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 u królików, którym podawano dawkę do 7 razy większą niż maksymalna dawka zalecana u ludzi wyrażona w mg/m^2 (brak danych systemowych dotyczących ekspozycji), stwierdzono wyłącznie nieznaczne zwiększenie częstości zaburzeń układu szkieletowego (częstsze przypadki typowych zmian anatomicznych obejmujących dodatkowe żebro piersiowe i opóźnione kostnienie paliczków). Ponadto, po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic stwierdzano zmniejszenie masy ciała płodów.

W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych 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 na 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 nie stwierdzono działania indukcyjnego bupropionu na jego własny metabolizm. To sugeruje, że powyższe obserwacje u zwierząt laboratoryjnych mają ograniczone znaczenie w ocenie ryzyka stosowania bupropionu.

Dane dotyczące genotoksyczności wskazują, że bupropion jest słabym mutagenem u bakterii, jednakże nie działa mutagennie u ssaków. Z tego powodu nie występują obawy o działanie genotoksyczne u człowieka. Badania na szczurach i myszach potwierdzają brak działania rakotwórczego u tych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna

Granulacja fluidalna z natryskiem górnym:
Powidon (K 90F)
Kwas solny rozcieńczony 10%

Dodatkowe składniki granulowane:
Glicerolu dibehenian
Sodu stearylofumaran

Powłoka etylocelulozowa (roztwór 3,14% m/m):
Etyloceluloza
Makrogol 1450
Powidon (K 90F)

Powłoka dojelitowa (zawiesina 15% m/m):

Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1) dyspersja 30%
Trietylu cytrynian
Krzemionka koloidalna uwodniona
Makrogol 1450

Powłoka filmowa (zawiesina 12% m/m) – gotowy do użycia materiał powlekający (kolor pomarańczowy):
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Nadruk – czarny tusz:
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium/OPA/Aluminium.

Wielkości opakowań: 30, 90 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29624

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO