

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

WELLBUTRIN 150 mg sustained release film-coated tablet

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 150 mg бупропион хидрохлорид (*bupropion hydrochloride*).
За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАНИИ

4.1. Терапевтични показания

Wellbutrin е показан за лечение на депресивни състояния. След постигане на задоволително повлияване от терапията, приемът на Wellbutrin води до предотвратяване появата на рецидив или нов епизод на депресия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките Wellbutrin трябва да се поглъщат цели. Не трябва да се дъвчат или разчупват, тъй като това може да увеличи риска от нежелани лекарствени реакции, включително гърчове.

Данни от клинични изпитвания предполагат, че когато таблетки се приемат с храна, експозицията на бупропион може да си увеличи (вж. точка 5.1)

Възрастни

Начална терапия:

Началната доза е 150 mg (1 таблетка) веднъж дневно.

Начало на действието на бупропион се наблюдава не по-рано от 14 дни след започване на приема. Както при всички антидепресанти ефектът на бупропион може да не се прояви в пълна степен през първите няколко седмици от лечението.

При липса на отговор към лечението с Wellbutrin в доза 150 mg дневно може да се назначи по-висока доза (максимална дневна доза 300 mg). Максималната еднократна доза не трябва да надхвърля 150 mg. Дозата се повишава до 150 mg два пъти дневно. Интервалът между приемите трябва да бъде поне 8 часа.

Безсънието е обичайна нежелана лекарствена реакция, която често е преходно. Честотата на появата му може да се намали като се избягва прием на доза от лекарството преди лягане (трябва да се осигурят поне 8 часа между дозите) или като се понижи дозата, ако това е клинично оправдано.

Поддържаща терапия:

Установено е, че остри епизоди на депресия изискват 6 или повече месеца лечение с антидепресанти. Установена е ефикасност на лечението с Wellbutrin (300 mg на ден) при продължително лечение (до 1 година).

Деца и подрастващи

Бупропион не е показан при деца и подрастващи под 18 годишна възраст. Безопасността и ефикасността от употреба на бупропион при пациенти под 18 годишна възраст не са установени.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3331 / 31.10.08
Подбрана:	



Пациенти в старческа възраст

Тъй като не може да се изключи вероятността за по-голяма чувствителност към бупропион при някои от по-възрастните пациенти, може да се наложи намаляване на честотата на приема и/или на дозата (вж. точка 4.4)

Пациенти с бъбречно увреждане

Лечението на такива пациенти трябва да започне с редуцирана честотата на приема и/или доза, тъй като е възможно по-голямо от обикновеното концентриране на бупропион и неговите метаболити (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

Бупропион трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно увреждане. Поради вариабилността във фармакокинетиката на продукта при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза, при такива лица трябва да се има предвид намаление на дозата (вж. точка 4.4).

При пациенти с тежка чернодробна цироза бупропион трябва да се прилага с особено внимание. При тези пациенти дозата не трябва да надхвърля 150 mg, приемани през ден (вж. точка 4.4).

4.3. Противопоказания

Wellbutrin е противопоказан за употреба при пациенти със свръхчувствителност към бупропион или някоя от другите съставки на продукта.

Wellbutrin е противопоказан при пациенти с данни за гърчова симптоматика.

Wellbutrin е противопоказан при пациенти, които внезапно спират употребата на алкохол или седативни лекарства.

Wellbutrin не трябва да се приема едновременно с други продукти, съдържащи бупропион, тъй като честотата на поява на гърчове е дозозависима.

Wellbutrin е противопоказан при пациенти с минала или настояща диагноза булимия или анорексия нервоза. При тези пациенти е наблюдавано нарастване броя на случаите с гърчове, при прием на бупропион под формата на таблетки с незабавно освобождаване.

Едновременната употреба на Wellbutrin и MAO инхибитори е противопоказана. Лечението с Wellbutrin трябва да започне най-малко 2 седмици след спиране приема на MAO инхибитори.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гърчове

Препоръчаната доза Wellbutrin не трябва да се надвишава, поради дозозависимия риск от поява на гърчове при употреба на бупропион. При дози до максималната препоръчвана дневна доза (150 mg Wellbutrin два пъти дневно), честотата на поява на гърчове е около 0,1% (1/1000).

Рискът от поява на гърчове при прием на бупропион е силно свързан с наличието на предразполагащи фактори. Поради това Wellbutrin трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с един или повече предразполагащи фактори, снижаващи прага на чувствителност спрямо провокирането на гърч. Това включва:

- анамнеза за предшестваща черепно-мозъчна травма;
- тумор на централната нервна система;
- анамнеза за гърчове;
- едновременен прием на други лекарства, снижаващи прага на чувствителност спрямо провокирането на гърч (напр. антипсихотици, антидепресанти, антималярийни лекарства, трамадол, теофилин, системни кортикостероиди, хинолони и седативни антихистамини).

Също така, особено внимание се изисква при определени клинични условия, свързани с повишен риск от поява на гърчове. Те включват прекомерна употреба на алкохол или седативни лекарства (вж. точка 4.3.), захарен диабет, лекуван с перорални антидиабетни продукти или с инсулин, употреба на стимуланти или продукти, подтискащи апетита.

Приемът на Wellbutrin трябва да се преустанови и да не се възобновява при пациенти, при които се появи гърч по време на лечението с продукта.

Реакции на свръхчувствителност

Употребата на Wellbutrin трябва да се преустанови незабавно, в случай на поява на реакция на



свръхчувствителност по време на лечението (вж. точка 4.8). Лекуващият лекар трябва да има предвид, че симптомите могат да се задържат след прекратяване на лечението с бупропион и грижите за пациента трябва да продължат съобразно това.

Пациенти с чернодробно увреждане

Бупропион се метаболизира предимно в черния дроб до активни метаболити, които търпят по-нататъшен метаболизъм. Не са установени статистически значими разлики във фармакокинетиката на бупропион при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза в сравнение със здрави доброволци. Установени са обаче значителна вариабилност в плазмените нива на бупропион при отделните пациенти. Затова Wellbutrin трябва да се използва внимателно при лица с чернодробно увреждане и да се има предвид редуциране на дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (вж. точки 4.2 и 5.2).

При пациенти с тежка чернодробна цироза Wellbutrin трябва да се прилага с особено внимание. При тези пациенти се налага редуциране на дозата, тъй като върховите нива на бупропион са съществено повишени и вероятността при тези пациенти да се наблюдава акумулиране, в по-голяма степен от обичайното, е по-голяма (вж. точки 4.2 и 5.2).

Всички пациенти с чернодробно увреждане трябва да се проследяват внимателно за поява на възможни нежелани реакции (безсъние, сухота в устата, гърчове), които могат да бъдат показателни за високи нива на лекарственото вещество или неговите метаболити.

Пациенти с бъбречно увреждане

Бупропион се метаболизира екстензивно предимно в черния дроб до активни метаболити, които търпят по-нататъшен метаболизъм и последваща екскреция през бъбреците. Затова лечението с Wellbutrin при лица с бъбречно увреждане трябва да бъде започнато с редуцирана доза, тъй като вероятността при тези пациенти да се наблюдава акумулиране на бупропион и метаболитите му е по-голяма от обичайната. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за поява на възможни нежелани реакции (безсъние, сухота в устата, гърчове), които могат да бъдат показателни за високи нива на лекарственото вещество или неговите метаболити.

Пациенти в старческа възраст

Клиничният опит не показва разлика в толерантността към продукта при пациенти в старческа възраст (над 65 години) и при останалите възрастни. Не може, обаче, да бъде изключена по-голяма чувствителност към бупропион при някои пациенти в старческа възраст, поради което може да се наложи намаляване на честотата на приема и/или на дозата (вж. точка 5.1).

Деца и подрастващи под 18 годишна възраст

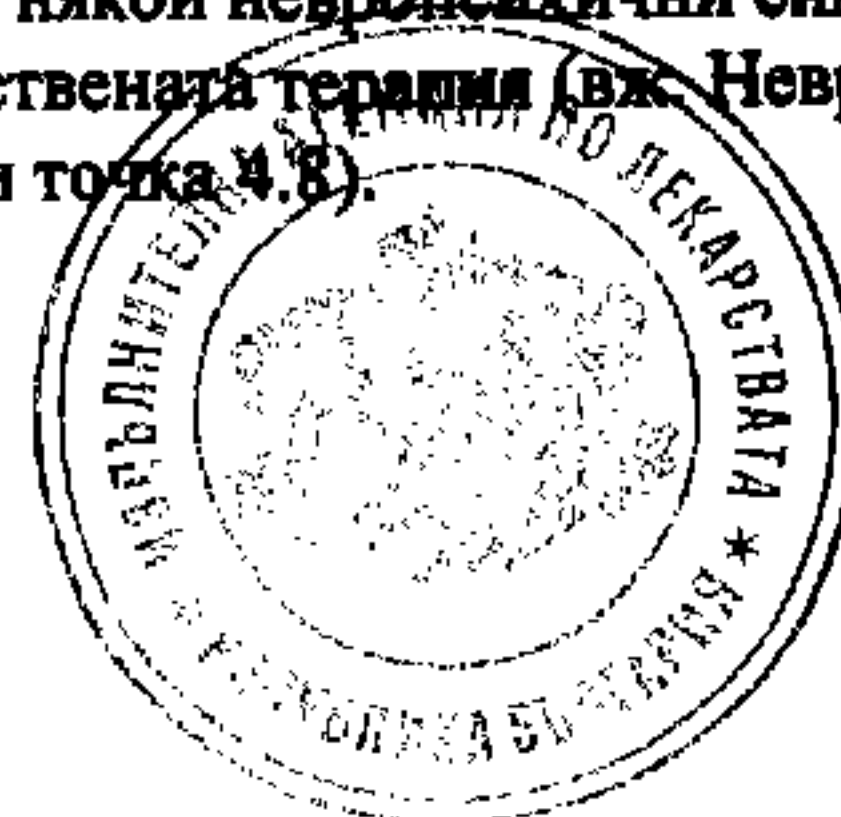
Лечението с антидепресанти се свързва с повишен риск от суицидни мисли и поведение при деца и подрастващи с голям депресивен епизод и други психични нарушения.

Клинично влошаване и суициден риск при възрастни с психичните нарушения

При пациентите с депресия може да се наблюдава влошаване на депресивните симптоми и/или поява на суицидни идеи и поведение (суицидност), независимо дали приемат или не антидепресанти. Този риск съществува докато не е постигната значителна ремисия. Тъй като е възможно да няма подобрение през първите няколко седмици или за по-голям период след започването на лечението, пациентите трябва внимателно да се наблюдават за клинично влошаване и суицидност, особено в началото на лечението или по време на промяна (повишаване или намаляване) в дозировката. Опитът при терапия с антидепресанти показва, че суицидният риск може да се увеличи в ранните етапи на оздравяване.

Рискът от суицидни мисли или опити при пациенти с данни за суицидно поведение в миналото, при млади пациенти и при такива, показващи значителна степен на суицидни идеи до започване на лечението е по-голям и те трябва се наблюдават внимателно по време на лечението.

Пациентите, както и хората, които се грижат за тях трябва да бъдат внимателни относно необходимостта от наблюдаване на евентуално влошаване на състоянието и/или поява на суицидни идеи/поведение или мисли за самонараняване и да потърсят незабавно съвета на лекар при наличие на такива симптоми. Трябва да се има предвид, че появата на някои невропсихични симптоми може да бъде свързана или с подлежащото заболяване или с лекарствената терапия (вж. Невропсихични симптоми включително мания и биполарно разстройство и точка 4.8).



Трябва да се прецени промяна на дозата, включително възможността за спиране на медикацията при пациенти, при които се наблюдава влошаване (включително развитие на нови симптоми) и/или поява на суицидни идеи/поведение, особено ако симптомите са тежки, с внезапна поява или не са част от настоящата симптоматика на пациента.

Невропсихични симптоми включително мания и биполарно разстройство

Съобщавани са невропсихични симптоми (вж точка 4.8.). В частност е наблюдавана психотична и манийна симптоматика, главно при пациенти с анамнеза за психично заболяване. В допълнение, голям депресивен епизод може да бъде начална поява на биполарно разстройство. Обикновено се приема (въпреки че не е установено в контролирани клинични проучвания), че при монотерапия с антидепресант на такъв епизод, може да се повиши вероятността от поява на смесен/маниакален епизод при пациенти с риск от биполарно разстройство. Ограничените клинични данни за употребата на бупропион в комбинация със стабилизатори на настроението при пациенти с анамнеза за биполарно разстройство предполагат ниска честота на преминаване в мания. Преди започване на лечението на пациентите с антидепресант трябва да бъде проучен рискът от биполарно разстройство. Проучването трябва да обхваща подробна психиатрична анамнеза, фамилна анамнеза за самоубийство, биполарно разстройство и депресия.

Пациенти със сърдечносъдово заболяване

Има ограничен клиничен опит относно употребата на бупропион при лечение на депресия при пациенти със сърдечносъдово заболяване. Трябва да се обръща специално внимание в случай, че лекарственият продукт се предприеме на такива пациенти. В общия случай бупропион е бил с добра поносимост при пациенти с изхемична болест на сърцето в клинични изпитвания за лечение на никотинова зависимост при отказване от тютюнопушене (вж. Клинични изпитвания в точка 5.1).

Ефекти върху кръвното налягане

При едно изпитване с лица, нестрадащи от депресия (включващо както пушачи, така и непушачи) с нелекувана хипертония стадий I, бупропион не е предизвикал статистически значим ефект върху кръвното налягане. Въпреки това, са получавани спонтанни съобщения за повишено кръвно налягане (понякога драстично) (вж. точка 4.8) и едновременната употреба на бупропион и Никотинови Трансдермални терапевтични Системи може да доведе до повишаване на кръвното налягане (вж. точка 4.5)

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бупропион се метаболизира до главния си активен метаболит, хидроксибупропион, основно от цитохром P450 2D6 (CYP2D6) (вж. точка 5.2). Поради това е нужно особено внимание, когато бупропион се прилага едновременно с лекарства, влияещи върху изоензим CYP2D6 (напр. орфенадрин, циклофосфамид, ифосфамид, тиклопидин, клопидогрел).

In vitro проучвания върху човешки P450 показват, че бупропион и хидроксибупропион са инхибитори на изоензим CYP2D6, въпреки че бупропион не се метаболизира от този изоензим. В проучване върху фармакокинетиката при човека е установено, че приложението на бупропион повишава плазмените нива на дезипрамина. Този ефект е бил налице най-малко 7 дни след приема на последната доза бупропион. Едновременният прием на Wellbutrin с лекарства, които се метаболизират основно от CYP2D6 изоензим (β-блокери, антиаритмични лекарствени продукти, селективни инхибитори на серотониновата обратна резорбция, трициклични антидепресанти, антипсихотици), трябва да започне от най-ниските стойности на дозовия диапазон на тези лекарствени продукти. Ако Wellbutrin се добави към терапевтичния режим на пациент, който се лекува с лекарства, метаболизиращи се от CYP2D6, е необходимо редуциране на дозата им, особено на тези с малка терапевтична ширина (вж. точка 5.2).

Въпреки, че циталопрам не се метаболизира основно от CYP2D6, в едно изпитване бупропион е повишил C_{max} и AUC на циталопрам със съответно 30% и 40%.

Поради екстензивния метаболизъм на бупропион, едновременното му приложение с лекарства, индуциращи (напр. карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин) или инхибиращи метаболизма, може да повлияе върху клиничната му активност.

В серия от изпитвания със здрави доброволци ритонавир (100 mg два пъти дневно или 600 mg два пъти дневно) или ритонавир 100 mg плюс лопинавир 400 mg два пъти дневно намалява експозицията



на бупропион и главните му метаболити с приблизително 20 до 80% в зависимост от дозата. Смята се, че този ефект е в резултат на индукция на метаболизма на бупропион. Възможно е пациентите, приемащи ритонавир да имат нужда от увеличаване на дозата на бупропион, но максималната препоръчаната доза на бупропион не трябва да се превишава.

Рядко са съобщавани невропсихични нежелани лекарствени реакции или намален толеранс към алкохол при пациенти, приемащи алкохол по време на лечението с Wellbutrin, въпреки че според клиничните данни не е установено фармакокинетично взаимодействие между бупропион и алкохол. Консумацията на алкохол по време на лечението с Wellbutrin трябва да бъде избягвана или сведена до минимум.

Съществуват ограничени клинични данни за по-висока честота на невропсихични нежелани реакции при пациенти, приемащи едновременно бупропион с леводопа или с амантадин. Приложението на Wellbutrin при пациенти, приемащи леводопа или амантадин трябва да се предприема с повишено внимание.

Многократни перорални дози бупропион не са показали статистически значими ефекти върху фармакокинетиката на еднична доза ламотрижин при 12 пациенти като е наблюдавано само леко увеличаване на AUC на ламотрижин глюкоронид.

По данни от клинични изпитвания си предполага, че когато Wellbutrin се приема с храна, експозицията на бупропион може да си увеличи (вж. точка 5.1)

Едновременната употреба на Wellbutrin и Никотинови Трансдермални Системи, може да доведе до повишаване на кръвното налягане.

4.6. Бременност и кърмене

Репродуктивна способност

Проучване на репродуктивната способност при плъхове не е показало данни за увреждането ѝ.

Бременност

Не е установено дали приемът на бупропион по време на бременност е безопасен.

Бупропион може да се приема по време на бременност само в случаите, когато очакваните ползи са по-големи от възможните рискове.

В ретроспективно проучване на данни от управлявана база данни (n=7,005 новородени), не е имало по-голям процент вродени малформации (2,3%) или сърдечни малформации (1,1%), свързани с експозиция на бупропион по време на първото тримесечие на бременността (n=1,213 новородени), в сравнение с тези при приложение на други антидепресанти през първия триместър (n=4,743 новородени; 2,3% и 1,1% съответно за вродени и сърдечни малформации), както и в сравнение с приложението на бупропион извън първите три месеца (n=1,049 новородени; съответно 2,2% и 1,0%).

Оценката на експерименталните проучвания при животни не показва пряко или непряко вредно въздействие върху ембрионалното и феталното развитие, гестационния процес и пре- и постнаталното развитие.

Кърмене

Бупропион и неговите метаболити се екскретират в млякото. По тази причина майките трябва да бъдат съветвани да не кърмят, докато приемат таблетки бупропион.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при другите лекарства, повлияващи дейността на централната нервна система, бупропион в някои случаи може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Затова пациентите трябва да са с повишено внимание преди извършване на тези дейности, докато се убедят, че бупропион не повлиява неблагоприятно способността за изпълнението им.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са посочени според системно-органната класификация и абсолютната честота. Честотата е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), много редки ($<1/10000$).



Нарушения на имунната система*

Чести: реакции на свръхчувствителност, като например уртикария.

Много редки: по-тежки реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, диспнея/ бронхоспазъм и анафилактичен шок.

Докладвани са и арталгия, миалгия и повишена температура, придружени от обрив или други симптоми, типични за късно проявена свръхчувствителност. Тези прояви могат да наподобяват серумна болест.

** Вж., също така, Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нарушения в метаболизма и храненето

Чести: анорексия

Нечести: загуба на тегло

Много редки: промени в нивата на глюкозата в кръвта

Психични разстройства

Много чести: безсъние (вж. точка 4.2)

Чести: възбуда, тревожност

Нечести: депресия (вж. точка 4.4), объркваност

Много редки: агресия, враждебност, раздразнителност, безпокойство, халюцинации, необичайни сънища, деперсонализация, налудност, параноидни идеи

Нарушения на нервната система

Много чести: главоболие,

Чести: тремор, замаяност, промени във вкуса

Нечести: смущение на концентрацията

Редки: гърчове (вж. точка 4.4)

Много редки: дистония, атаксия, Паркинсонизъм, смущения в координацията, нарушения в паметта, парестезия, синкоп

Очни нарушения

Чести: нарушения в зрението

Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия

Много редки: палпитации

Съдови нарушения

Чести: повишено кръвното налягане (в някои случаи тежкостепенно), зачервяване на лицето

Много редки: вазодилатация, постурална хипотония

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: сухота в устата, стомашно-чревни разстройства, включващи гадене и повръщане

Чести: коремна болка, запек

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: повишаване на нивата на чернодробните ензими, жълтеница, хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести: обриви, пруритус, изпотяване

Много редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens Johnson

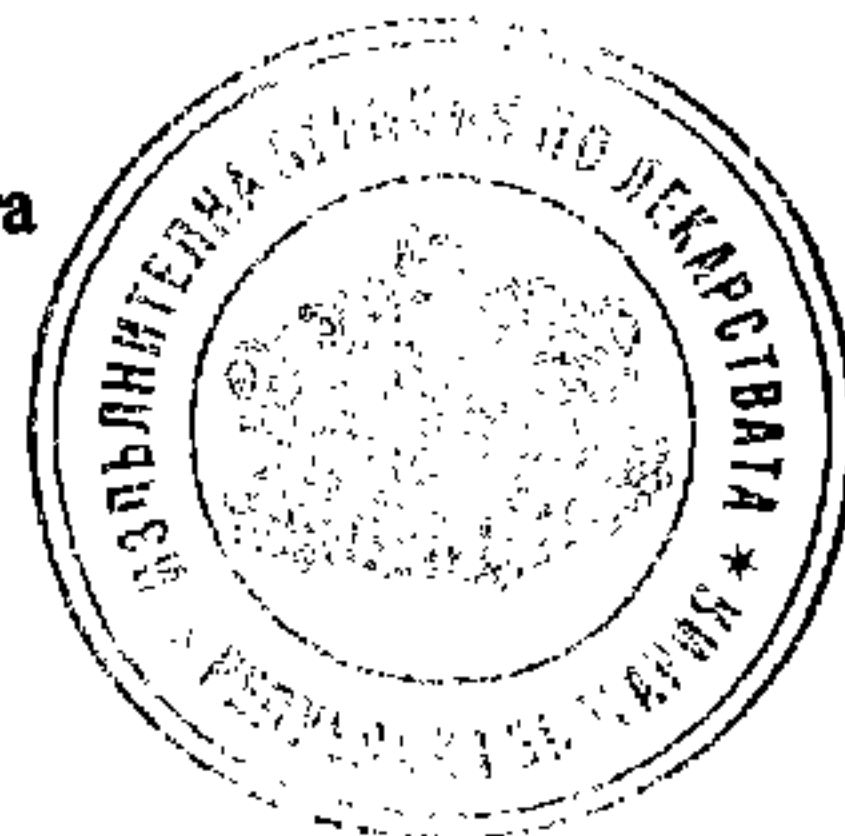
** Вж., също така, Нарушения на имунната система*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: често уриниране и/или задържане на урината



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: треска, болка в гърдите, астения

4.9. Предозиране

Освен до описаните по-горе нежелани реакции, предозирането води и до сънливост, загуба на съзнание и ЕКГ промени, като нарушения в проводимостта (включително удължаване на QRS комплекса) и аритмии.

Описан е случай на прием на доза, десетократно по-висока от предписаната.

Лечение: В случай на предозиране се препоръчва хоспитализация. Трябва да се следят ЕКГ и жизнените показатели.

Необходимо е осигуряване на проходими дихателни пътища, адекватна оксигенация и вентилация. Препоръчва се приложение на активен въглен. Не е известен специфичен за бупропион антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група: други антидепресанти

АТС код: N06A X12

5.1. Фармакодинамични свойства

Бупропион е селективен инхибитор на обратната резорбция на катехоламини (норадреналин и допамин) в невроните с минимално повлияване на обратното навлизане на индоламини (серотонин) и не инхибира ензима моноаминооксидаза. Въпреки че механизмът на действие на бупропион, както на повечето антидепресанти, не е ясен, се предполага че, действието на му се медира от норадренергични и/или допаминергични механизми.

Клинични изпитвания

В условия на равновесно състояние таблетната форма на бупропион с удължено освобождаване (SR) е биоеквивалентна на бупропион таблетка с незабавно освобождаване (IR). Ефикасността на бупропион SR при лечение на депресия е показана в две 8-седмични плацебо-контролирани изпитвания при възрастни амбулаторни пациенти. При първото изпитване с фиксирана доза, бупропион SR 150 mg/дневно и 300 mg/дневно са превъзхождали плацебо по общия HAM-D резултат, по резултата за тежест по CGI скалата и по резултата за подобрене по CGI. При второто изпитване на променлива доза, бупропион SR 50 до 150 mg, приложен веднъж дневно, е показал по-добри резултати от плацебо по общия HAM-D резултат, MADRS, и по резултатите за тежест и подобрене по CGI скалата, а бупропион SR 50 до 150 mg, приложен два пъти дневно, е достигнал статистическа значимост и по четирите скали за оценка на депресията.

Бупропион SR е показал, също така, сравним антидепресантен ефект със селективните инхибитори на обратното поемане на серотонин (SSRIs) сертралин, флуоксетин и пароксетин в контролирани изпитвания при амбулаторни пациенти при приложение с продължителност до 16 седмици. Първото изпитване е било 16-седмично контролирано проучване при възрастни амбулаторни пациенти, сравняващо бупропион SR 150 до 300 mg/дневно със сертралин 50 до 200 mg/дневно. Това проучване е последвано от 2 плацебо контролирани 8-седмични изпитвания, сравняващи бупропион SR (150 до 400 mg/дневно) и сертралин (50 до 200 mg/дневно) при възрастни амбулаторни пациенти; 2 плацебо контролирани 8-седмични изпитвания, сравняващи бупропион SR (150 до 400 mg/дневно) и флуоксетин (20 до 60 mg/дневно) при възрастни амбулаторни пациенти; и едно 6-седмично контролирано изпитване, сравняващо бупропион (100 до 300 mg/дневно) и пароксетин (10 до 40 mg/дневно) при амбулаторни пациенти в старческа възраст. При всички тези изпитвания ефектът на бупропион SR и селективните инхибитори на обратното поемане на серотонин е бил сравним по отношение на лечението на депресия според общия HAM-D резултат и оценка на тежестта и подобренето по CGI скалата. Броят на случаите на полово дисфункция (според критериите по DSM-IV и интервюта, проведени от изследователя) е бил значително по-голям при приложение на селективните инхибитори на обратното поемане на серотонин флуоксетин и сертралин, отколкото при



приложение на бупропион. В допълнение на това, във всички проучвания със селективни инхибитори на обратното поемане на серотонин бупропион е свързан с по-малко случаи на седирание.

Ефикасността на бупропион SR за предпазване от рецидив на депресията е установена в дългосрочно (52 седмици) проучване за предпазване от рецидиви при възрастни амбулаторни пациенти. Пациентите, отговорили на 8-седмично отворено лечение с бупропион SR 300 mg/дневно са били рандомизирани да приемат същата доза бупропион SR или плацебо. При пациентите, продължили приема на бупропион SR, са наблюдавани значително по-ниски нива на рецидивирание за следващите 44 седмици, в сравнение с пациентите, приемали плацебо. Бупропион е понесен добре по време на дългосрочно лечение без клинично значими промени във виталните показатели от изходното ниво и с умерени стойности на средната загуба на тегло, които са се повишавали с повишаване на изходното телесно тегло.

В изпитването ZYB40014 участниците са били с най-малко едно от следните състояния, с или без контролирана хипертония: анамнеза за инфаркт на миокарда, анамнеза за интервенционална кардиологична процедура, стабилна ангина, заболяване на периферните съдове или застойна сърдечна недостатъчност клас I или II. Въпреки че, тези пациенти са били по-възрастни, не толкова здрави и са пушили повече цигари за по-дълго време, ефикасността на бупропион SR при тези медицинско-компроментирани пациенти е била сравнима в голяма степен с наблюдаваната ефикасност при по-ранни изпитвания на бупропион SR в общата популация на пушачите.

При рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано на бупропион SR при възрастни пушачи, хоспитализирани с остро сърдечно-съдово заболяване, бупропион SR е довел до подобрене в нивото на краткосрочното, но не и - на дългосрочното отказване от тютюнопушене в сравнение с това, постигнато с програма. Бупропион SR е показал добра поносимост по време на лечението при хоспитализирани пациенти с остро сърдечно-съдово заболяване.

5.2. Фармакокинетични свойства

▪ Резорбция

Върховете плазмени концентрации след перорален прием на бупропион от здрави доброволци се достигат за 3 часа.

Данните от три клинични изпитвания предполагат, че когато таблетки се приемат с храна, експозицията на бупропион може да си увеличи. След приема на бупропион с храна върховата му плазмена концентрация (C_{max}) се е увеличила с 11%, 16% и 35% в трите изпитвания. Общата експозиция на бупропион (AUC) се е увеличила с 17%, 17% и 19% в трите изпитвания (вж. точка 4.5)

Фармакокинетиката на бупропион и неговите метаболити се запазва линейна при редовен прием на 150 до 300 mg дневно.

▪ Разпределение

Бупропион е широко разпределен с приблизителен обем на разпределение 2000 l. Бупропион и хидроксибупропион се свързват в умерена степен с плазмените протеини, съответно в 84 % и 77 %.

Степента на свързване на трео-хидробупропион с плазмените протеини е около половината от степента на свързване на бупропион.

▪ Метаболизъм

При човека бупропион се метаболизира екстензивно. В плазмата се откриват три фармакологично активни метаболити: хидроксибупропион и аминокалкохолните изомери - трео-хидробупропион и еритро-хидробупропион. Те могат да имат клинично значение, тъй като плазмените им концентрации са същите или по-високи от тези на бупропион.

Върховете плазмени концентрации на хидроксибупропион и трео-хидробупропион се достигат приблизително за 6 часа след прием на единична доза бупропион таблетки с удължено освобождаване. Еритро-хидробупропион не може да бъде измерен в плазмата след прием на единична доза на бупропион. Активните метаболити се превръщат по-нататък в неактивни форми и се екскретират с урината.

Проведени *in vitro* изследвания показват, че бупропион се метаболизира да своя главен активен метаболит хидроксибупропион основно от CYP2B6, като ензимите цитохром P450 не участват в синтеза на трео-хидробупропион (вж. точка 4.5).

Бупропион и хидроксибупропион са сравнително слаби инхибитори на изовърсия CYP2D6 със стойности на K_i съответно 21 и 13,3 μmol *in vitro*. При изпитване при здрави доброволци, т. нар.



бавни (екстензивни) метаболитатори на CYP2D6 изоензим, едновременният прием на бупропион и дезипрамин е довел до двукратно и петкратно повишение, съответно на C_{max} и AUC на дезипрамин. Този ефект е продължил най-малко 7 дни след приема на последната доза на бупропион. Не се очаква дезипрамин да повлияе на фармакокинетиката на бупропион, защото бупропион не се метаболизира от CYP2D6. При едновременен прием на бупропион със субстрати на CYP2D6 е необходимо състоянието на пациента да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).

При лабораторни животни при нередовен прием на бупропион е наблюдавано, бупропион да индуцира собствения си метаболизъм. При хора, както здрави доброволци, така и пациенти, приемали препоръчаните дози бупропион за период от 10 до 45 дни, не са намерени доказателства за ензимна индукция от бупропион или хидроксибупропион.

При изпитване със здрави доброволци ритонавир в доза 100 mg два пъти дневно е редуцирал AUC и C_{max} на бупропион със съответно, 22% и 21%. AUC и C_{max} на метаболитите на бупропион са понижени с 0 до 44%. При второ проучване със здрави доброволци ритонавир в доза 600 mg два пъти дневно е понижил AUC и C_{max} на бупропион със 66 и 62%, съответно. AUC и C_{max} на метаболитите на бупропион са понижени с 42 до 78 %.

В друго изпитване със здрави доброволци Kaltera® (лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно) е намалява AUC и C_{max} на бупропион с 57 %, а AUC и C_{max} на хидроксибупропион със съответно 50 % и 31 %; лната препоръчаната доза на бупропион не трябва да се превишава.

▪ Елиминиране

След перорален прием на 200 mg ^{14}C -белязан бупропион при хора, 87% от радиоактивната доза се откриват в урината и 10% във фецеса. Екскретираната непроменена фракция от приетата доза бупропион е само 0,5%, което съответства на екстензивния метаболизъм на бупропион. По-малко от 10% от дозата ^{14}C -белязан бупропион се открива в урината под формата на активни метаболити.

Средната стойност на клирънса след перорален прием на бупропион е приблизително 200 l на час. Средната стойност на полуживот на бупропион е около 20 часа.

Елиминационният полуживот на хидроксибупропион е приблизително 20 часа. В равновесно състояние площта под кривата на плазмената концентрация към времето (AUC) е приблизително 17 пъти по-голяма от тази на бупропион. Полуживотът на трео-хидробупропион и еритро-хидробупропион е по-голям (съответно 37 и 33 часа), като стойностите на AUC са съответно 8 и 1,6 пъти по-високи от тези за бупропион. Плазменото насищане с бупропион и неговите метаболити се достига за 8 дни.

▪ Пациенти с бъбречно увреждане

Увредената бъбречна функция може да повлияе върху елиминирането на бупропион и главните му метаболити (вж. точка 4.4). При изследвани лица с терминална бъбречна недостатъчност или умерено до тежко увреждане на бъбречната функция експозицията на бупропион е била увеличена.

▪ Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнително проучване на пациенти с лека до умерена тежест на чернодробна цироза и здрави доброволци не се установяват статистически значими разлики във фармакокинетиката на бупропион и активните му метаболити. Установени са обаче повече разлики между отделните пациенти.

При пациенти с тежка чернодробна цироза C_{max} и AUC на бупропион са съществено повишени (средна разлика съответно приблизително 70% и трикратно) и по-вариабилни, сравнени със стойностите при здрави доброволци. Времето на полуживот също е удължено (с около 40%). По отношение на метаболитите, C_{max} е по-ниска (с около 30 до 70%), AUC е с тенденция към повишаване (с около 30 до 50%), T_{max} се удължава (приблизително 20 часа) и времето на полуживот е удължено (приблизително дву- до четирикратно) в сравнение със здравите доброволци (вж. точка 4.4).

▪ Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичните изследвания при пациенти в старческа възраст са показали променливи резултати. При проучване с еднократен прием на доза бупропион е установено, че фармакокинетиката на бупропион и неговите метаболити не се различава от тази при по-млади пациенти. Друго фармакокинетично проучване с еднократен и многократен прием на бупропион е показало, че при по-възрастни пациенти в по-голяма степен е възможно акумулиране на бупропион и неговите метаболити. Клиничният опит не показва разлики в поносимостта към продукта при по-млади и по-възрастни пациенти, но не може да бъде изключена възможна по-голяма чувствителност при по-възрастните.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследвания при мишки и плъхове показват липса на канцерогенност на продукта. Наблюдавани са чернодробни промени при изпитванията при животни, но те отразяват действието на индукторите на чернодробните ензими. При приемане на терапевтични дози при хора не се откриват доказателства за ензимно индуциране, което предполага, че чернодробните промени при лабораторните животни, имат ограничено значение за оценката на риска при прием на бупропион.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевиня:

микrokристална целулоза

хипромелоза

цистеин хидрохлорид монохидрат

магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Опадрай OY-7300 Бяло или Опадрай YS-1-18202-A Бяло

хипромелоза

макрогол

титанов диоксид

паста Карнауба

черно мастило за маркировката върху таблетката

6.2. Несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи блистери (x 10 таблетки).

30 или 60 таблетки в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

Няма специфични изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000291

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение – 08 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване – 08 декември 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2008

