

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Welbox, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 150 mg bupropionu chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Kremowobiałe do jasnożółtych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 8,1 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Welbox jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresji.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecaną dawką początkową jest 150 mg podawane jeden 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.

Początek działania bupropionu był obserwowany po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, pełny efekt przeciwdepresyjny może być widoczny dopiero po kilku tygodniach leczenia.

Pacjenci z depresją powinni być leczeni przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby mieć pewność, 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 tabletki zawierające bupropion dwa razy na dobę

Podczas zmiany leczenia z tabletek zawierających bupropion na produkt leczniczy Welbox należy stosować taką samą całkowitą dawkę dobową, jeżeli jest to możliwe.

## ***Specjalne grupy pacjentów***

### *Dzieci i młodzież*

Welbox nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Welbox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie określono jednoznacznie skuteczności stosowania u osób w podeszłym wieku. W badaniu klinicznym stosowano taką samą dawkę, jak u dorosłych osób (patrz: „Dorośli” powyżej). Nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Welbox pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z małymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na większe zróżnicowanie farmakokinetyki leku, zalecaną dawką jest 150 mg raz na dobę.

### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów z zaburzeniami nerek zalecaną dawką jest 150 mg stosowane raz na dobę, gdyż bupropion i jego czynne metabolity mogą gromadzić się u nich w większym stopniu (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Welbox jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki 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.

Welbox może być stosowany z posiłkiem lub bez posiłku.

### *Przerwanie leczenia*

Chociaż objawy odstawienne (mierzonych raczej jako odniesienia spontaniczne, niż przy zastosowaniu skal oceny), nie były obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem bupropionu, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Bupropion jest selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwytu neuronalnego amin katecholowych i nie można wykluczyć efektu „z odbicia” lub reakcji odstawiennych.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Welbox jest przeciwwskazany u:

- pacjentów z nadwrażliwością na bupropion lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze zawierające bupropion, ponieważ wystąpienie napadów drgawkowych zależy od dawki, oraz w celu uniknięcia przedawkowania
- pacjentów z napadami drgawkowymi występującymi obecnie lub w przeszłości
- pacjentów z rozpoznanymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego
- pacjentów, którzy kiedykolwiek w trakcie leczenia odstawiają nagle alkohol lub leki, których wycofanie związane jest z ryzykiem wystąpienia napadu drgawkowego (szczególnie benzodiazepiny i środki o działaniu podobnym do benzodiazepin)
- pacjentów z ciężką marskością wątroby
- pacjentów z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości bulimią lub jadłowstrętem psychicznym
- pacjentów równocześnie leczonych inhibitorami MAO. Produkt leczniczy Welbox 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, ponieważ stosowanie bupropionu jest związane z ryzykiem wystąpienia napadu drgawkowego zależnym od dawki leku. Częstość występowania napadów drgawkowych w badaniach klinicznych podczas stosowania dawek do 450 mg/dobę wynosiła około 0,1%.

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego związane z obecnością czynników predysponujących, które obniżają próg pobudliwości drgawkowej. Dlatego też podczas stosowania bupropionu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono jeden lub kilka 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 leków obniżających próg pobudliwości drgawkowej (np. leki przeciwpyschotyczne, 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 Welbox należy przerwać i nie zalecać go u pacjentów, u których w trakcie terapii wystąpiły napady drgawkowe.

##### Interakcje (patrz punkt 4.5)

Z powodu interakcji farmakokinetycznych stężenie bupropionu lub jego metabolitów w osoczu krwi może się zmieniać, co może nasilać działania niepożądane leku (np. suchość w jamie ustnej, bezsenność, napady drgawkowe). Dlatego należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania bupropionu z lekami, które indukują lub hamują jego metabolizm.

Bupropion hamuje metabolizm z udziałem enzymów cytochromu P450 2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas równoczesnego stosowania bupropionu i leków metabolizowanych przez te enzymy.

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

##### Neuropsychiatria

###### *Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego*

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samouszkodzeń 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 znacznego stopnia nasilenie 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, szczególnie ci z grupy wysokiego ryzyka, powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w trakcie farmakoterapii, zwłaszcza w jej wczesnej fazie lub po zmianie dawkowania. Pacjenci (oraz 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, albo od stosowanego leczenia (patrz poniżej: Objawy psychiczne włączając manię i chorobę afektywną dwubiegunową; patrz również punkt 4.8).

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

#### *Objawy psychiczne włączając manię i chorobę afektywną dwubiegunową*

Zgłaszano występowanie objawów psychicznych (patrz punkt 4.8). W szczególności wystąpienie objawów psychotycznych i maniakalnych obserwowano głównie u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie. Dodatkowo, ciężkie epizody depresji mogą być początkowym objawem zaburzeń dwubiegunowych. Panuje ogólne przekonanie (choć nie ustalono tego w kontrolowanych badaniach), że leczenie takiego epizodu samym lekiem przeciwdepresyjnym może zwiększyć prawdopodobieństwo wywołania mieszanego i(lub) 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.

#### Nadwrażliwość

Leczenie produktem leczniczym Welbox 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 Welbox, jak również o konieczności odpowiedniego leczenia objawowego przez odpowiednio długi czas (co najmniej jeden tydzień). Objawy typowe obejmują wysypkę skórą, świąd, pokrzywkę lub ból w klatce piersiowej, ale bardziej nasilone reakcje mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, duszność i(lub) skurecz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny, rumień wielopostaciowy lub zespół Stevensa-Johnsona. Ból stawów, ból mięśni i gorączka były również zgłaszane w połączeniu z wysypką i innymi objawami 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.

#### Choroby sercowo-naczyniowe

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

### Zespół Brugadów

Bupropion może spowodować ujawnienie zespołu Brugadów, rzadkiej, uwarunkowanej genetycznie choroby dotyczącej kanałów sodowych serca z charakterystycznymi zmianami w zapisie EKG (blok prawej odnogi pęczka Hisa oraz uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu prawym przedkomorowym), mogącego prowadzić do zatrzymania akcji serca lub do nagłej śmierci. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zespołem Brugadów lub z zatrzymaniem akcji serca lub przypadkiem nagłej śmierci w wywiadzie rodzinnym.

### Ciśnienie tętnicze

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 nadciśnieniem tętniczym oraz bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie.

Podczas rozpoczynania leczenia należy określić wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego, a następnie je monitorować, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym. Należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Welbox, jeżeli stwierdza się klinicznie istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego.

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest związane z ryzykiem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży z ciężkim epizodem depresji i innymi zaburzeniami psychicznymi.

#### *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.

#### *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 leczniczy Welbox należy stosować ostrożnie 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).

### Wpływ na badania moczu

Z uwagi na budowę podobną do amfetaminy, bupropion wpływa na wyniki niektórych szybkich badań moczu na obecność leków. Efektem mogą być fałszywie dodatnie wyniki, zwłaszcza dla pochodnych amfetaminy. Wynik dodatni powinien zostać potwierdzony bardziej swoistą metodą.

### Niewłaściwe drogi podania

Welbox 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

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia potencjalnie zagrażającemu życiu zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania z lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie bupropionu i innych serotoninergicznych produktów leczniczych jest klinicznie uzasadnione, zalecana jest uważna obserwacja pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki.

Zespół serotoninowy może obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardię, wahania ciśnienia tętniczego, hipertermię), zaburzenia nerwowo mięśniowe (np. hiperrefleksję, zaburzenia koordynacji, sztywność), i (lub) objawy żołądkowo jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunkę).

W razie podejrzenia zespołu serotoninowego należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać leczenie produktem Welbox w zależności od nasilenia występujących objawów.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ponieważ inhibitory monoaminoooksydazy A i B także wpływają na katecholaminergiczne szlaki metaboliczne, ale w inny sposób niż bupropion, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Welbox i inhibitorów monoaminoooksydazy (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 Welbox. W przypadku odwracalnych inhibitorów MAO wystarczy przerwa 24 godzinna.

### Wpływ bupropionu na inne leki

Chociaż bupropion i jego główny metabolit hydroksybupropion nie są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, to hamują szlak metaboliczny z udziałem CYP2D6. Równoczesne stosowanie bupropionu i dezypraminy u zdrowych ochotników, u których występował szybki metabolizm przy udziale izoenzymu CYP2D6, spowodowało duże (2 do 5 razy) zwiększenie wartości C<sub>max</sub> i AUC dezypraminy. Zahamowanie CYP2D6 utrzymywało się jeszcze przez co najmniej 7 dni po podaniu ostatniej dawki bupropionu.

Jednoczesne stosowanie leków z wąskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez izoenzym CYP2D6, powinno być rozpoczynane od najmniejszych dawek tych leków. Do leków tych należą: niektóre leki przeciwdepresyjne (np. dezypramina, imipramina), leki przeciwpsychotyczne (np. rysperydon, tiorydazyna), β-adrenolityki (np. metoprolol), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i leki przeciwartymiczne klasy 1C (np. propafenon, flekainid).

W przypadku włączenia bupropionu do leczenia pacjenta stosującego już takie leki, należy rozważyć konieczność zmniejszenia ich dawek. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści z leczenia bupropionem wobec ryzyka.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia potencjalnie zagrażającemu życiu zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania z lekami serotoninergicznymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu

serotoniny i noradrenaliny (SNRI) (patrz punkt 4.4).

Produktu lecznicze, 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).

Chociaż cytalopram (SSRI) nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6, w jednym badaniu bupropion zwiększył C<sub>max</sub> i AUC cytalopramu odpowiednio o 30% i 40%.

Jednoczesne podawanie digoksyny z bupropionem może skutkować zmniejszeniem stężenia digoksyny w organizmie pacjenta. Na podstawie porównania krzyżowego wyników badań klinicznych, stwierdzono, że u zdrowych ochotników wartość AUC<sub>0-24 h</sub> dla digoksyny się zmniejszyła, a klirens nerkowy się zwiększył. Lekarze powinni mieć świadomość, że po zaprzestaniu podawania bupropionu stężenie digoksyny może się zwiększyć i że należy monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia zatrucia digoksyną.

#### Wpływ innych leków na bupropion

Bupropion jest metabolizowany do głównego czynnego metabolitu hydroksybupropionu głównie za pośrednictwem cytochromu P450 CYP2B6 (patrz punkt 5.2). Podawanie bupropionu równocześnie z lekami 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 lekami indukującymi procesy metaboliczne (np. karbamazepina, fenytoina, rytonawir, efawirenz) lub lekami będącymi inhibitorami metabolizmu (np. walproinian), ponieważ równoczesne stosowanie tych leków może wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia bupropionem.

W wielu badaniach na zdrowych ochotnikach 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 dużych epizodów 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 bupropion 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 psychicznych lub zmniejszonej tolerancji na alkohol wśród pacjentów pijących alkohol podczas leczenia bupropionem. W czasie leczenia produktem Welbox 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 obaw przed wystąpieniem interakcji między tymi substancjami. Po jednoczesnym podaniu bupropionu i diazepamu

zdrowym ochotnikom, zaobserwowano słabsze działanie uspokajające niż po podaniu samego diazepam.

Nie przeprowadzano systematycznej oceny stosowania połączenia bupropionu i leków przeciwdepresyjnych (innych niż dezypramina i cytalopram), benzodiazepin (innych niż diazepam) lub neuroleptyków. Doświadczenie kliniczne z użyciem dziurawca zwyczajnego było również ograniczone.

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

#### 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 upośledzenia odpływu lewokomorowego. Nie wszystkie badania dały takie wyniki. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Welbox nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki będzie wymagał leczenia bupropionem, a alternatywne leczenie nie będzie możliwe.

##### Karmienie piersią

Bupropion i jego metabolity przenikają do pokarmu kobiecego. Należy zdecydować o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu leczenia produktem Welbox, biorąc pod uwagę korzyści dla noworodka lub niemowlęcia z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

##### 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 obsługiwanie 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 obsługiwanie maszyn i upewnić się, że produkt leczniczy Welbox nie wpływa niekorzystnie na wykonywane przez nich czynności.

#### 4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane, zgłaszane podczas stosowania klinicznego, uszeregowane według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układowo – narządowej i częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Niedokrwistość, leukopenia, 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 bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę w połączeniu z wysypką i innymi objawami wskazującymi na wystąpienie reakcji nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Objawy te mogą przypominać chorobę posurowiczą.
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Często	Utrata apetytu
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Bardzo rzadko	Zaburzenia stężenia glukozy we krwi
	Częstość nieznana	Hiponatremia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bardzo często	Bezsensowność (patrz punkt 4.2)
	Często	Pobudzenie, lęk
	Niezbyt często	Depresja (patrz punkt 4.4), splątanie
	Bardzo rzadko	Agresja, wrogość, rozdrażnienie, niepokój, omamy, nietypowe sny włącznie z koszmarami sennymi, depersonalizacja, urojenia, paranoidalne myśli
	Częstość nieznana	Myśli samobójcze i zachowania samobójcze <sup>***</sup> , psychoza, dysfemia, napad lęku panicznego
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Drżenia, zawroty głowy, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Zaburzenia koncentracji
	Rzadko	Napady drgawkowe <sup>**</sup>
	Bardzo rzadko	Dystonia, ataksja, parkinsonizm, brak koordynacji, zaburzenia pamięci, parestezja, omdlenie
	Częstość nieznana	Zespół serotoninowy <sup>****</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	Często	Zaburzenia widzenia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często	Szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>	Niezbyt często	Tachykardia
	Bardzo rzadko	Kołatanie serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Często	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi (w niektórych przypadkach znaczny), zaczerwienienie twarzy
	Bardzo rzadko	Rozszerzenie naczyń, niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Suchość jamy ustnej, zaburzenia dotyczące przewodzenia pokarmowego, w tym nudności i wymioty
	Często	Ból brzucha, zaparcia
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczką, zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*</b>	Często	Wysypka, świąd, pocenie się
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy i zespół Stevens-Johnsona, zaostrzenie łuszczycy
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów toczenia rumieniowatego układowego, tocząc rumieniowaty skórny, ostra uogólniona osutka krostkowa
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo rzadko	Drganie mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Bardzo rzadko	Zaburzenia częstości oddawania moczu i (lub) zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	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 między bupropionem a serotoninergicznym produktem leczniczym, takim jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (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 181C, 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: senności, utrata przytomności i (lub) zmiany w zapisie EKG, takie jak zaburzenia przewodzenia, zaburzenia rytmu (włączając wydłużenie zespołu QRS), arytmia i tachykardia. Odnotowano również wydłużenie odstępu QTc, ale było to obserwowane w połączeniu z wydłużeniem zespołu QRS i przyspieszeniem czynności 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: 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 nie hamuje monoaminooksydazy.

Mechanizm działania bupropionu jako leku przeciwdepresyjnego nie jest znany. Wydaje się jednak, że uczestniczy w tym mechanizm noradrenergiczny i (lub) dopaminergiczny.

#### Skuteczność kliniczna

Działanie przeciwdepresyjne bupropionu było badane w programie klinicznym obejmującym pacjentów leczonych z powodu ciężkiego epizodu depresji (ang. Major Depressive Disorder – MDD), w tym 1155 pacjentów leczonych bupropionem i 1868 pacjentów leczonych bupropionem w postaci tabletek

o przedłużonym uwalnianiu. Siedem z tych badań sprawdzało skuteczność bupropionu: 3 były prowadzone w UE w dawkach 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu MDD, na podstawie biorównoważności bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (1 raz na dobę) i tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dwa razy na dobę).

Bupropion w postaci tabletek 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 znamienne większe po zastosowaniu produktu bupropionu w postaci tabletek 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 w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (300 - 450 mg). Z 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (300 mg/dobę) w fazie otwartej byli przydzieleni losowo do grupy bupropionu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub placebo na kolejne 44 tygodnie leczenia. Bupropion w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wykazał statystycznie znamienne wyższość w porównaniu z placebo ( $p < 0,05$ ) w zakresie pierwszorzędowego kryterium wyniku. Skuteczność działania podczas 44-tygodniowego, podwójnie zaślepiętego okresu obserwacji wynosiła dla bupropionu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i dla placebo, odpowiednio, 64% i 48%.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Obserwowany prospektywnie odsetek wrodzonych wad serca po prenatalnej ekspozycji na bupropion w pierwszym trymestrze ciąży, zamieszczony w międzynarodowym Rejestrze Ciąży 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 ani 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 klinicznie znaczącego wpływu bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (450 mg/dobę) na odcinek QTcF po 14 dniach podawania (przy osiągniętym stanie stacjonarnym) w porównaniu z placebo.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom 300 mg chlorowodoru bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, maksymalne stężenie w surowicy ( $C_{max}$ ) około 160 ng/ml obserwowane było po około 5 godzinach. W stanie stacjonarnym wartości  $C_{max}$  i AUC hydroksybupropionu 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 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 ma 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 kobiet karmiących. 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 wychwyty dopaminy w prądkowiu (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  $K_i$  wynoszą dla nich odpowiednio 21 i 13,3  $\mu\text{M}$  (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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$  dawki występowało w moczu jako czynne metabolity.

Średni klirens po doustnym podaniu chlorowodoru 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 osiągnany w ciągu 8 dni.

Nierozpuszczalna otoczka tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu może pozostać nienaruszona podczas transportu przez przewód pokarmowy i zostać wydalona z kałem.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W wyniku badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku otrzymano bardzo 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 u pacjentów w podeszłym wieku akumulacja bupropionu i jego metabolitów może być większa. 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).

#### *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 wykazały zwiększoną ekspozycję na bupropion i (lub) jego metabolity. (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, ale 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 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).

#### *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 (na podstawie wartości mg/m<sup>2</sup> - brak dostępnych systemowych danych o ekspozycji), stwierdzono wyłącznie nieznaczne zwiększenie częstości zaburzeń układu szkieletowego (częstsze przypadki typowych zmian anatomicznych obejmujących dodatkowo 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 produkt 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, ale 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*

Hydroksypropyloceluloza (470 cps)  
Celuloza mikrokryształiczna krzemowana  
Kwas stearynowy  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka wewnętrzna*

Opadry white 29A18501:  
Etyloceluloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Trietylu cytrynian

#### *Otoczka zewnętrzna*

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)  
Talk

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Okres ważności po otwarciu: 3 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem. Po pierwszym otwarciu: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PP zabezpieczającym przed dostępem dzieci, ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku, w tekturowym pudełku.

*Wielkości opakowań*

7, 30, 60 lub 90 tabletek

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**

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstrasse 211  
8054 Graz  
Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25782

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

6 marca 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.01.2024