

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oribion, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Oribion, 300 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 150 mg lub 300 mg bupropionu chlorowodoru (*Bupropioni hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 150 mg: białe do jasnożółtych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, gładkie po obu stronach. Średnica tabletki wynosi 7,4 mm.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu 300 mg: białe do jasnożółtych, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, gładkie po obu stronach. Średnica tabletki wynosi 9,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Oribion jest wskazany w leczeniu ciężkich epizodów depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych

Zalecaną dawką początkową jest 150 mg podawane raz na dobę. W badaniach klinicznych nie ustalono optymalnej dawki. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia dawką 150 mg nie jest widoczna poprawa, dawkę można zwiększyć do 300 mg, podawanych raz na dobę. Należy zachować 24 godziny przerwy między kolejnymi dawkami.

Początek działania bupropionu obserwuje się po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Tak, jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, pełne działanie przeciwdepresyjne produktu leczniczego Oribion 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 można zmniejszyć przez unikanie podawania produktu leczniczego przed zaśnięciem (należy pamiętać o co najmniej 24-godzinnej przerwie między dawkami).

Dzieci i młodzież

Oribion nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4). Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bupropionu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Osoby 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: Stosowanie u dorosłych). Nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Oribion 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zalecaną dawką u takich pacjentów jest 150 mg stosowane raz na dobę, gdyż bupropion i jego aktywne metabolity mogą gromadzić się u nich w większym stopniu (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia

Chociaż objawów odstawienia (mierzonych raczej jako zgłoszenia spontaniczne, niż przy zastosowaniu skali oceny) nie obserwowano w badaniach klinicznych bupropionu, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Bupropion jest selektywnym inhibitorem wychwytu neuronalnego amin katecholowych i nie można wykluczyć efektu „z odbicia” lub reakcji odstawiennych.

Sposób podawania

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu produktu Oribion 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 o zmodyfikowanym uwalnianiu produktu Oribion można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze zawierające bupropion, ponieważ wystąpienie napadów drgawkowych zależy od dawki, oraz w celu uniknięcia przedawkowania
- stosowanie u pacjentów z napadami drgawkowymi występującymi obecnie lub w przeszłości
- stosowanie u pacjentów ze zdiagnozowanymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego
- stosowanie u 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)
- ciężka marskość wątroby
- rozpoznana aktualnie lub w przeszłości bulimia lub jadłowstręt psychiczny.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Oribion z inhibitorami monoaminooksydazy (MAOIs). Oribion można stosować nie wcześniej niż po 14 dniach od zakończenia leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO. W przypadku odwracalnych inhibitorów MAO wystarcza 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 możliwością wystąpienia napadu drgawkowego, który jest zależny od dawki. Częstość występowania napadów drgawkowych w badaniach klinicznych, podczas stosowania dawek do 450 mg/dobę, wynosiła około 0,1%.

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

Należy ocenić wszystkich pacjentów pod względem występowania u nich czynników predysponujących, takich jak:

- równoczesne stosowanie innych leków zmniejszających 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 środków pobudzających lub leków zmniejszających łaknienie.

Leczenie produktem Oribion 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 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 czynnikiem metabolitem tamoksyfenu. Z tego powodu, jeśli to tylko możliwe, w trakcie leczenia tamoksyfenem należy unikać stosowania bupropionu, będącego inhibitorem CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

Neuropsychiatria

Samobójstwo/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 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, w szczególności ci z grupy wysokiego ryzyka, powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą w trakcie farmakoterapii, zwłaszcza w jej wczesnej fazie lub po zmianie dawkowania. Pacjentów (i opiekunów pacjentów) należy poinformować o konieczności obserwacji wszelkich oznak pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, myśli lub zachowań samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu. W przypadku wystąpienia tych objawów powinni oni natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.

Należy mieć świadomość, że wystąpienie niektórych objawów neuropsychiatrycznych może zależeć zarówno od stanu choroby podstawowej jak i od stosowanego leczenia (patrz poniżej: Objawy neuropsychiatryczne, w tym mania i choroba dwubiegunowa; patrz również punkt 4.8).

Należy zachować szczególną ostrożność zmieniając schemat dawkowania, łącznie z przerwaniem leczenia, w pacjentów, u których wystąpiło nasilenie myśli/zachowań samobójczych, szczególnie, jeżeli te objawy są ciężkie, występują nagle lub dotychczas nie występowały.

Objawy neuropsychiczne, w tym mania i choroba afektywna dwubiegunowa

Zgłaszano objawy neuropsychiczne (patrz punkt 4.8). W szczególności obserwowano objawy psychotyczne i maniakalne, głównie u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie. Dodatkowo, ciężkie epizody depresji mogą 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 wskazują na małą częstość przejścia w manię. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem przeciwdepresyjnym pacjentów należy odpowiednio zbadać w celu określenia ryzyka wystąpienia zaburzeń dwubiegunowych; takie badanie powinno zawierać zebranie szczegółowego wywiadu psychiatrycznego, w tym wywiad rodzinny dotyczący samobójstw, zaburzeń dwubiegunowych i depresji.

Dane uzyskane z badań na zwierzętach wskazują na możliwość wywołania uzależnienia. Jednakże, badania nad skłonnością do nadużywania u ludzi i znaczne doświadczenie kliniczne wykazują, że bupropion ma mały potencjał wywoływania uzależnienia.

Kliniczne doświadczenie z bupropionem u pacjentów poddawanych leczeniu elektrowstrząsami (ECT) jest ograniczone. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leczenia elektrowstrząsami u pacjentów równocześnie leczonych bupropionem.

Nadwrażliwość

Leczenie produktem Oribion 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 Oribion, 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, bardziej nasilone reakcje mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, duszność/skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny, rumień wielopostaciowy lub zespół Stevensa-Johnsona. Zgłaszano również ból stawów, ból mięśni i gorączkę 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 kortykosteroidami lub lekami przeciwhistaminowymi, po czym z czasem ustępowały.

Choroby sercowo-naczyniowe

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

Ciśnienie tętnicze krwi

Nie wykazano, by bupropion znacząco zwiększał ciśnienia tętnicze u pacjentów bez depresji w pierwszym stadium nadciśnienia tętniczego. Jednakże, w praktyce klinicznej zgłaszano ciężkie nadciśnienie wymagające intensywnego leczenia u przyjmujących bupropion pacjentów z występującym wcześniej nadciśnieniem lub bez nadciśnienia (patrz punkt 4.8).

Podczas rozpoczynania leczenia należy określić wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego, wraz z późniejszym monitorowaniem ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem. Należy rozważyć zakończenie leczenia produktem Oribion, 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 (<18 lat)

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

Zaburzenia czynności wątroby

Bupropion jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do aktywnych metabolitów, które są dalej 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 Oribion należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy ściśle kontrolować, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. bezsenność, suchość w jamie ustnej, drgawki), które mogą wskazywać na wysokie stężenie leku lub jego metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

Bupropion w postaci metabolitów wydalany jest głównie z moczem. Dlatego też, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek bupropion i jego aktywne metabolity mogą gromadzić się w większym stopniu niż zwykle. Pacjentów należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. bezsenność, suchość w jamie ustnej, drgawki), które mogą wskazywać na wysokie stężenie leku lub jego metabolitów (patrz punkt 4.2).

Osoby 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 punkty 4.2 „Stosowanie u dorosłych” i 5.2). Nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

Wpływ na badania moczu

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

Niewłaściwe drogi podania

Oribion przeznaczony jest wyłącznie do podania doustnego. Opisywano przypadki wdychania pokruszonych tabletek lub wstrzykiwania rozpuszczonego bupropionu, co może prowadzić do szybkiego uwalniania, szybszego wchłaniania i możliwego przedawkowania. Odnotowano napady drgawek i (lub) przypadki śmierci po podaniu bupropionu donosowo lub parenteralnie w iniekcji.

Zespół serotoninowy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu po jednoczesnym zastosowaniu bupropionu i leków serotoninergicznych, takich, jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (ang. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI) (patrz punkt 4.5). Jeśli równoczesne stosowanie z innymi lekami serotoninergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, szczególnie na początku leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), chwiejność autonomicznego układu nerwowego (np. tachykardia, labilne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). W razie podejrzenia wystąpienia zespołu serotoninowego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ inhibitory monoaminoooksydazy A i B również wpływają na katecholaminergiczne szlaki metaboliczne, lecz w inny sposób niż bupropion, jednoczesne stosowanie produktu Oribion i inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ występuje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, związanych z jednoczesnym ich stosowaniem. Należy zachować przerwę przynajmniej 14 dni od zakończenia stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO, a rozpoczęciem stosowania produktu Oribion. W przypadku odwracalnych inhibitorów MAO wystarcza przerwa 24 godzin.

Wpływ bupropionu na inne produkty lecznicze

Pomimo, że bupropion i jego główny metabolit hydroksybupropion nie są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, to hamują szlak metaboliczny z udziałem CYP2D6. Równoczesne stosowanie chlorowodoru bupropionu i dezypraminy u zdrowych ochotników, u których szybko zachodził metabolizm przy udziale izoenzymu CYP2D6 spowodowało duże (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 leków z wąskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez izoenzym CYP2D6 należy rozpoczynać od najmniejszych dawek tych leków. Leki te to niektóre leki przeciwdepresyjne (np. dezypramina, imipramina), leki przeciwpsychotyczne (np. rysperydon, tiorydazyna), β -adrenolityki (np. metoprolol), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI) i leki przeciwartmyczne klasy IC (np. propafenon, flekainid). W przypadku dołączenia produktu Oribion do leczenia pacjenta stosującego już takie leki, należy rozważyć konieczność zmniejszenia ich dawek. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści z leczenia produktem Oribion w porównaniu do ryzyka.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, po jednoczesnym zastosowaniu bupropionu i leków

serotonergicznych, takich, 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 4.4).

Leki, 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_{max} 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 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 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 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, kłopidogrel) 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). 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 ciężkich epizodów depresji. U pacjentów przyjmujących którykolwiek z tych leków jednocześnie z bupropionem może zaistnieć konieczność podania zwiększonych dawek bupropionu, jednak nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki.

Inne informacje o interakcjach

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

Chociaż brak danych klinicznych o interakcji farmakokinetycznej pomiędzy bupropionem a alkoholem, istnieją jednak nieliczne zgłoszenia o niepożądanych objawach neuropsychicznych lub zmniejszonej tolerancji na alkohol wśród pacjentów pijących alkohol podczas leczenia produktem

Oribion. W czasie leczenia produktem Oribion należy unikać lub ograniczyć do minimum picie alkoholu.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych, dotyczących podawania bupropionu równocześnie z benzodiazepinami. Opierając się na analizie szlaków metabolicznych *in vitro*, nie ma podstaw do wystąpienia takiej interakcji. Po jednoczesnym podaniu bupropionu i diazepamu zdrowym ochotnikom, obserwowano mniejsze działanie uspokajające, niż po samym diazepamie.

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

Jednoczesne stosowanie produktu Oribion 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 były poddane ekspozycji na bupropion w pierwszym tryestrze ciąży, wykazały powiązanie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pewnych wrodzonych wad sercowo-naczyniowych u płodu, w szczególności ubytku przegrody międzykomorowej oraz upośledzenia odpływu lewokomorowego.

Powyższe wyniki nie są spójne dla wszystkich badań. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować produktu Oribion u kobiet w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia bupropionem i nie ma alternatywnych metod leczenia.

Karmienie piersią

Bupropion i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Decyzja o powstrzymaniu się od karmienia piersią lub zaprzestaniu leczenia produktem Oribion powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści dla noworodka lub niemowlęcia z karmienia piersią oraz korzyści dla matki, wynikających z leczenia produktem Oribion.

Wpływ na płodność

Nie ma danych na temat wpływu bupropionu na płodność u ludzi. Badania nad rozrodem u szczurów nie wskazują na zmniejszanie 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 urządzeń mechanicznych i upewnić się, że Oribion nie wpływa niekorzystnie na wykonywane przez nich czynności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane bupropionu wymieniono poniżej w zależności od układów, narządów i częstości występowania.

Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Nieznana	Niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość;
<i>Zaburzenia układu immunologicznego*</i>	Często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka;
	Bardzo rzadko	Bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczyńioruchowy, 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;
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	Utrata apetytu
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Bardzo rzadko	Zaburzenia stężenia glukozy we krwi
	Nieznana	Hiponatremia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bardzo często	Bezsensowność (patrz punkt 4.2)
	Często	Pobudzenia, drażliwość
	Niezbyt często	Depresja (patrz punkt 4.4), splątanie
	Bardzo rzadko	Agresja, wrogość, rozdrażnienie, niepokój, omamy, nieprawidłowe sny włącznie z koszmarami nocnymi, depersonalizacja, urojenia, paranoidalne myśli
	Nieznana	Myśli samobójcze i zachowania samobójcze***, psychoza
	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Drżenia, zawroty głowy, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Zaburzenia koncentracji
	Rzadko	Drgawki (patrz poniżej)**
	Bardzo rzadko	Dystonia, ataksja, Parkinsonizm, brak koordynacji, zaburzenia pamięci, parestezja, omdlenie
	Nieznana	Zespół serotoninowy****
<i>Zaburzenia oka</i>	Często	Zaburzenia widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Często	Szumy uszne
<i>Zaburzenia serca</i>	Niezbyt często	Tachykardia
	Bardzo rzadko	Kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi (w niektórych przypadkach znaczny), zaczerwienienie skóry
	Bardzo rzadko	Rozszerzenie naczyń, niedociśnienie ortostatyczne
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego, w tym nudności i wymioty
	Często	Bóle brzucha, zaparcia

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby
	Często	Wysypka, świąd, pocenie się
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy i zespół Stevens-Johnsona, zaostrzenie łuszczycy
	Nieznana	Nasilenie objawów toczenia rumieniowatego układowego. Skórna postać toczenia rumieniowatego
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bardzo rzadko	Drganie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	Zwiększenie częstości oddawania moczu i (lub) zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	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 drgawek wynosi około 0,1% (1/1 000). Najczęściej występującym rodzajem drgawek są uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, które mogą niekiedy powodować splątanie poudarowe lub zaburzenia pamięci (patrz punkt 4.4).

***Podczas leczenia bupropionem lub wkrótce po przerwaniu leczenia zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4).

**** Zespół serotoninowy może wystąpić w wyniku interakcji bupropionu z lekami serotoninergicznymi, takimi, jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenalin (ang. *Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, 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>

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano objawy ostrego przedawkowania po przyjęciu dawek ponad dziesięciokrotnie przewyższających maksymalną dawkę terapeutyczną. Przedawkowanie może prowadzić dodatkowo, oprócz objawów określonych jako działania niepożądane, do wystąpienia senności, utraty przytomności i (lub) zmian w zapisie EKG, takich jak zaburzenia przewodzenia, zaburzenia rytmu (w tym 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. Mimo, że większość pacjentów wróciło do zdrowia bez żadnych następstw, zgłaszano rzadko przypadki śmierci związane z przedawkowaniem bupropionu u pacjentów, którzy zażyli duże dawki leku. Zgłaszano również występowanie zespołu serotoninowego.

Postępowanie

W przypadku 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 specyficzne 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 wychwyty zwrotnego amin katecholowych (noradrenaliny i dopaminy), z minimalnym wpływem na wychwyt indoloamin (serotonina) i nie hamującym monoaminooksydazy. Mechanizm działania bupropionu jak i innych leków przeciwdepresyjnych 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 ciężkiego epizodu 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). Siedem z tych badań sprawdzało skuteczność bupropionu (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu): 3 były prowadzone w UE w dawkach do 300 mg/dobę, a 4 były prowadzone w USA z zastosowaniem zmiennego dawkowania do 450 mg/dobę. Dodatkowo, dziewięć badań w MDD z bupropionem (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) uznano za wspomagające, na podstawie biorównoważności bupropionu (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) (1 raz na dobę) z tabletkami o przedłużonym uwalnianiu (dwa razy na dobę).

Bupropion 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 bupropionu w porównaniu z placebo. W trzecim badaniu u osób w podeszłym wieku statystyczna wyższość nad placebo nie została osiągnięta dla głównego 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 (300-450 mg). Spośród dwóch pozytywnych badań, jedno było kontrolowane placebo u pacjentów z MDD, a jedno było badaniem kontrolowanym aktywnie u pacjentów z MDD.

W badaniu zapobiegania nawrotom pacjenci odpowiadający na ośmioletniowe leczenie bupropionem (tabletki o przedłużonym uwalnianiu 300 mg/dobę) w fazie otwartej byli randomizowani do grupy bupropionu lub placebo na kolejne 44 tygodnie leczenia. Bupropion 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 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 Ciąg 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 chlorowodoru bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, maksymalne stężenie w surowicy ($C_{\max}$) około 160 ng/ml obserwowano po około 5 godzin. 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 podobne do $C_{\max}$ bupropionu, wartość AUC treohydrobupropionu jest około 5 razy większa niż AUC bupropionu, zaś stężenia erytrohydrobupropionu w osoczu są porównywalne do stężeń bupropionu.

Maksymalne stężenie hydroksybupropionu w osoczu osiągane jest po 7 godzinach, zaś 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 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 postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w trakcie posiłku nie wpływa znacząco na 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 przenikają do mleka kobiecego. 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 wychwyty zwrotnego dopaminy w prążkowie (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 izomery aminoalkoholowe - treohydrobupropion i erytrohydrobupropion. Mogą mieć one znaczenie kliniczne, ponieważ ich stężenia w osoczu są równe 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 wydalone 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 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 postaci niezmienionej stanowiła tylko 0,5%, co jest zgodne z dużym stopniem metabolizmu bupropionu. Mniej niż 10% znakowanej ^{14}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 osiągany w ciągu 8 dni.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalenie 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 obserwowano 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 wyższą (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 niższą (o około 30%), średnia wartość AUC wykazywała tendencję wyższą (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).

Osoby 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 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 analogicznej do maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (na podstawie danych o ekspozycji systemowej) nie stwierdzono niepożądanego działania na płodność, ciążę i rozwój płodowy. W badaniach toksycznego działania na rozród przeprowadzonych na królikach, którym podawano dawkę do 7 razy większą niż maksymalna dawka zalecana u ludzi, bazując na wartości mg/m^2 (brak dostępnych danych o ekspozycji systemowej), stwierdzono wyłącznie nieznaczne zaburzenia układu szkieletowego (częstsze przypadki typowych zmian anatomicznych obejmujących dodatkowe żebro piersiowe i opóźnione kostnienie paliczków). Ponadto, przy dawkach toksycznych dla samic królików w ciąży stwierdzano spadek masy płodów.

W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach z zastosowaniem bupropionu stwierdzono, że w dawkach kilkakrotnie większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi powodował on 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 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 wskazuje, 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:

Powidon

Kwas solny stężony

Sodu stearylofumarany

Skład otoczki:

Etyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza

Metakrylowego kwasu i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Makrogol 1500

Trietylu cytrynian

Opadry Clear YS-1-7006:

Hypromeloza 6cP

Makrogol 400

Makrogol 8000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Oribion, 150 mg: 2 lata

Oribion, 300 mg: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE zawierające pojemnik ze środkiem pochłaniającym wilgoć oraz pojemnik ze środkiem pochłaniającym tlen, z zamknięciem z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci oraz zabezpieczeniem gwarancyjnym.

30 i 90 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22786, 22787

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.2015
Oribion 150 mg: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.05.2020

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

21.01.2022