# ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

# БУПРІНОЛ

# (BUPRINOL)

***Склад:***

*діюча речовина:* бупропіону гідрохлорид;

1 таблетка з модифікованим вивільненням містить бупропіону гідрохлориду 150 мг;

*допоміжні речовини:* гідроксипропілцелюлоза (Klucel EXF); силіфікована целюлоза мікрокристалічна (ProSolv® SMCC 90); кислота стеаринова 50; магнію стеарат;

покриття з пролонгованим вивільненням: Опадрай білий, 29A18501 (етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), триетилцитрат);

покриття модифікованого вивільнення: метакрилатна кислота – етилакрилатний сополімер (1:1) (Eudragit L-100-55); триетилцитрат; тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від кремово-білого до блідо-жовтого кольору та діаметром 8,13 ± 0,4 мм.

**Фармакотерапевтична група.** Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X12.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Бупропіон є селективним інгібітором нейронального зворотного захоплення катехоламінів (норадреналіну і дофаміну) з мінімальним впливом на зворотне захоплення індоламінів (серотоніну) і відсутністю пригнічення моноамінооксидаз (МАО). Передбачається, що дія бупропіону як антидепресанта опосередкована норадренергічними та/або дофамінергічними механізмами.

*Фармакокінетика.*

Абсорбція

Після прийому 300 мг бупропіону гідрохлориду перорально 1 раз на добу у вигляді таблеток модифікованого вивільнення здоровими добровольцями максимальна концентрація в плазмі крові ($C_{max}$) становила приблизно 160 нг/мл і спостерігалася приблизно через 5 годин. У рівноважному стані значення $C_{max}$ і площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) гідроксибупропіону перевищують приблизно у 3 і 14 разів значення для бупропіону відповідно. $C_{max}$ треогідробупропіону в рівноважному стані аналогічний $C_{max}$ бупропіону, а AUC приблизно у 5 разів вища, в той час як плазмові концентрації еритрогідробупропіону можна порівняти з концентраціями бупропіону. Пікові рівні гідроксибупропіону в плазмі крові досягаються через 7 годин, в той час як рівні треогідробупропіону і еритрогідробупропіону – через 8 годин. Значення AUC і $C_{max}$ бупропіону і його активних метаболітів гідроксибупропіону і треогідробупропіону пропорційно збільшенню дози у діапазоні доз 50-200 мг після одноразового прийому і у діапазоні доз 300-450 мг/добу після постійного прийому.

Абсолютна біодоступність бупропіону невідома, однак дані про виведення із сечею показують, що щонайменше 87 % дози бупропіону всмоктується.

Прийом бупропіону у вигляді таблеток модифікованого вивільнення одночасно з їжею істотно не впливає на абсорбцію препарату.

Розподіл

Бупропіон підлягає широкому розподілу – його об’єм розподілу становить приблизно 2000 л.

Бупропіон, гідроксибупропіон і треогідробупропіон помірно зв’язуються з білками плазми крові (84 %, 77 % і 42 % відповідно).

Бупропіон і його метаболіти виводяться у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показують, що бупропіон і його активні метаболіти проходять через гематоенцефалічний бар’єр і плаценту. Дослідження позитронно-емісійної томографії у здорових добровольців показують, що бупропіон проникає в центральну нервову систему (ЦНС) і зв’язується з транспортером зворотного захоплення стріатального дофаміну (приблизно 25 % при 150 мг 2 рази на добу).

Метаболізм

Бупропіон інтенсивно метаболізується в організмі людини. У плазмі крові було ідентифіковано 3 фармакологічно активних метаболіти: гідроксибупропіон та аміноспиртові ізомери, треогідробупропіон і еритрогідробупропіон. Вони можуть мати клінічне значення, оскільки їх концентрація в плазмі крові так само висока або вища, ніж у бупропіона. Активні метаболіти далі метаболізуються до неактивних метаболітів (деякі з яких не були повністю охарактеризовані, але можуть включати кон’югати) і виводяться зі сечею.

Дослідження *in vitro* показують, що бупропіон метаболізується до свого основного активного метаболіту гідроксибупропіону головним чином за допомогою CYP2B6, в той час як CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 і 2E1 беруть участь у меншій мірі. На відміну від цього, утворення треогідробупропіону включає карбонільне відновлення, але не включає ізоферменти цитохрому P450 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інгібуючий потенціал треогідробупропіону та еритрогідробупропіону щодо цитохрому P450 не вивчений.

Бупропіон і гідроксибупропіон є інгібіторами ізоферменту CYP2D6 зі значеннями $K_i$ 21 і 13,3 мкм відповідно (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій»).

Дослідження показали, що бупропіон індукує свій власний метаболізм у тварин після субхронічного введення. У людей немає жодних доказів індукції ферменту бупропіону або гідроксибупропіону у здорових добровольців або пацієнтів, які отримували рекомендовані дози гідрохлориду бупропіону протягом 10-45 днів.

Виведення

У людей після перорального прийому 200 мг 14С-бупропіону 87 % і 10 % радіоактивної дози було виявлено в сечі і калі відповідно. Частка дози бупропіону, виділеної в незміненому вигляді, склала всього 0,5 %, що узгоджується з активним метаболізмом бупропіону. Менше 10 % цієї дози 14С припадало на сечу у вигляді активних метаболітів.

Середній видимий кліренс після перорального прийому бупропіону гідрохлориду становить приблизно 200 л/год, а середній період напіввиведення (Т½) бупропіону – приблизно 20 годин.

Т½ гідроксибупропіону становить приблизно 20 годин. Т½ треогідробупропіону і еритрогідробупропіону більший (37 і 33 години відповідно), а рівноважні значення AUC у 8 і 1,6 раза вищі, ніж у бупропіону відповідно. Рівноважний стан для бупропіону та його метаболітів досягається протягом 8 днів.

Нерозчинна оболонка таблетки модифікованого вивільнення може залишатися неушкодженою під час проходження через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і виводитися з каловими масами.

Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти літнього віку*

Фармакокінетичні дослідження у людей літнього віку показали різні результати. Дослідження одноразової дози показало, що фармакокінетика бупропіону та його метаболітів у людей літнього віку не відрізняється від такої у людей молодшого віку. Інше фармакокінетичне дослідження одноразової та багаторазової дози показало, що накопичення бупропіону та його метаболітів може відбуватися більшою мірою у людей літнього віку. Клінічний досвід не виявив відмінностей у переносимості між пацієнтами літнього віку та пацієнтами молодого віку, але не можна виключати більшої чутливості у пацієнтів літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнти з нирковою недостатністю*

Виведення бупропіону та його активних основних метаболітів може бути знижене у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Обмежені дані у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності або помірними чи тяжкими порушеннями функції нирок вказують на те, що вплив бупропіону та/або його метаболітів був збільшений (див. розділ «Особливості застосування»).

*Пацієнти з печінковою недостатністю*

Фармакокінетика бупропіону та його активних метаболітів статистично істотно не відрізнялася у пацієнтів з легким та помірним цирозом печінки порівняно зі здоровими добровольцями, хоча між окремими пацієнтами спостерігалася велика варіабельність (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з тяжким цирозом печінки значення $C_{max}$ і AUC бупропіону були істотно вищі (середня різниця приблизно на 70 % і 3 рази відповідно) та більш варіабельні

порівняно зі значеннями у здорових добровольців; середній T½ також був більшим (приблизно на 40 %). Щодо гідроксибупропіону середнє значення $C_{max}$ було нижчим (приблизно на 70 %), AUC – зазвичай вищим (приблизно на 30 %), медіана $T_{max}$ була пізнішою (приблизно на 20 годин), а середній T½ був довшим (приблизно в 4 рази), ніж у здорових добровольців. Щодо треогідробупропіону та еритрогідробупропіону середнє значення $C_{max}$ було зазвичай нижчим (приблизно на 30 %), AUC – зазвичай вищим (приблизно 50 %), медіана $T_{max}$ була пізнішою (приблизно 20 годин), а середній T½- довшим (приблизно у 2 рази), ніж у здорових добровольців (див. розділ «Протипоказання»).

Вивільнення бупропіону *in vitro* зі спиртом

Випробування *in vitro* показали, що при високих концентраціях алкоголю (до 40 %) бупропіон вивільняється швидше зі складу модифікованого вивільнення (до 20 % розчиняється через 2 години) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

Бупрінол показаний для лікування депресивних епізодів (великого депресивного розладу).

***Протипоказання.***

Препарат протипоказаний:

- Пацієнтам із гіперчутливістю до бупропіону або до будь-якого компонента препарату;
- пацієнтам, які отримують будь-який інший лікарський засіб, що містить бупропіон, оскільки частота розвитку судом є дозозалежною та з метою уникнення передозування;
- пацієнтам із наявними судомними розладами або судомами в анамнезі;
- пацієнтам із відомими пухлинами ЦНС;
- пацієнтам, які у будь-який момент лікування раптово припинили вживання алкоголю або будь-якого лікарського засобу, що, як відомо, можуть асоціюватися із ризиком виникнення судом при їх відміні (зокрема бензодіазепіни та бензодіазепіноподібні препарати);
- пацієнтам із тяжким цирозом печінки;
- пацієнтам з існуючою на даний час або в анамнезі нервовою булімією або анорексією;
- одночасно з інгібіторами МАО. Між відміною незворотніх інгібіторів МАО та початком лікування препаратом Бупрінол має пройти не менше 14 днів. Для зворотніх інгібіторів МАО достатнім є період у 24 години.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Оскільки інгібітори МАО А та В також активують катехоламінергічні шляхи, за механізмом, що відрізняється від механізму бупропіону, одночасне застосування Бупрінолу та інгібіторів МАО протипоказане (див. розділ «Протипоказання»), оскільки існує підвищена ймовірність виникнення побічних реакцій внаслідок їх одночасного застосування. Між відміною незворотніх інгібіторів МАО та початком лікування препаратом Бупрінол має пройти не менше 14 днів. Для зворотніх інгібіторів МАО достатнім є період у 24 години.

Вплив бупропіону на інші лікарські засоби

Хоча бупропіон і його основний метаболіт не метаболізуються ізоферментом CYP2D6, гідроксибупропіон інгібує шлях CYP2D6. Одночасне застосування бупропіону і дезипраміну здоровим добровольцям, які, як відомо, є активними метаболізаторами ізоферменту CYP2D6, призводило до значного (від 2 до 5 разів) збільшення $C_{max}$ і AUC дезипраміну. Інгібування CYP2D6 спостерігалося протягом принаймні 7 днів після прийому останньої дози бупропіону.

Супутню терапію лікарськими засобами з вузькими терапевтичними показниками, які переважно метаболізуються CYP2D6, слід розпочинати в нижній частині діапазону доз супутнього лікарського засобу. Такі лікарські засоби включають: деякі антидепресанти (наприклад, дезипрамін, іміпрамін), антипсихотики (наприклад, рисперидон, тіоридазин), бета-блокатори (наприклад, метопролол), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та антиаритмічні препарати типу 1С (наприклад, пропафенон, флекаїнід). Якщо Бупрінол додається до схеми лікування пацієнта, який вже застосовує такий лікарський засіб, слід розглянути необхідність зниження дози цього лікарського засобу. У цих випадках очікувана користь від лікування препаратом Бупрінол повинна бути ретельно співставлена із потенційними ризиками.

Існують дані про потенційно небезпечний для життя розвиток серотонінового синдрому при одночасному застосуванні лікарського засобу Бупрінол із серотонінергічними засобами, такими як СІЗЗС або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСіН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які потребують метаболічної активації CYP2D6 (наприклад, тамоксифен), можуть мати знижену ефективність при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP2D6, такими як бупропіон (див. розділ «Особливості застосування»).

Хоча циталопрам (СІЗЗС) переважно не метаболізується CYP2D6, в одному дослідженні бупропіон збільшив $C_{max}$ і AUC циталопраму на 30 % і 40 % відповідно.

Одночасне застосування дигоксину з бупропіоном може призвести до зниження рівня дигоксину. Так в одному із клінічних досліджень $AUC_{0-24}$ дигоксину був знижений, а нирковий кліренс – збільшений у здорових добровольців, ґрунтуючись на перехресному порівнянні. Лікар повинен знати, що рівень дигоксину може підвищуватися при припиненні прийому бупропіону, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта щодо ознак можливої токсичності дигоксину.

Вплив інших лікарських засобів на бупропіон

Бупропіон метаболізується до свого основного активного метаболіту гідроксибупропіону головним чином цитохромом Р450 CYP2B6 (див. розділ «Фармакокінетика»). Одночасне застосування лікарських засобів, які можуть впливати на метаболізм бупропіону через ізофермент CYP2B6 (наприклад, субстрати CYP2B6: циклофосфамід, іфосфамід та інгібітори CYP2B6: орфенадрин, тиклопідин, клопідогрель), можуть призводити до підвищення рівня бупропіону в плазмі крові та зниження рівня активного метаболіту гідроксибупропіону.

Клінічні наслідки інгібування метаболізму бупропіону через фермент CYP2B6 і, як наслідок, зміни співвідношення бупропіону-гідроксибупропіону дотепер невідомі.

Оскільки бупропіон інтенсивно метаболізується, рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бупропіону з лікарськими засобами, які, як відомо, індукують метаболізм (наприклад, карбамазепін, фенітоїн, ритонавір, ефавіренз) або інгібують метаболізм (наприклад, вальпроат), оскільки це може вплинути на його клінічну ефективність та безпеку.

У серії досліджень за участю здорових добровольців ритонавір (100 мг 2 рази на добу або 600 мг 2 рази на добу) або ритонавір 100 мг разом з лопінавіром 400 мг за умов прийому 2 рази на добу знижували дозозалежний вплив бупропіону та його основних метаболітів приблизно на 20-80 % (див. розділ «Фармакокінетика»). Аналогічним чином, ефавіренз 600 мг за умов прийому 1 раз на добу протягом 2 тижнів знижував вплив бупропіону приблизно на 55 % у здорових добровольців. Клінічні наслідки зниження впливу незрозумілі, але можуть включати зниження ефективності в лікуванні тяжкої депресії. Пацієнти, які застосовують будь-який із цих препаратів з бупропіоном, можуть потребувати збільшення дози бупропіону, але при цьому максимальна рекомендована доза бупропіону не повинна бути перевищена.

Інша інформація про взаємодію

Бупрінол слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які проходять одночасну терапію леводопою або амантадином. Обмежені клінічні дані свідчать про вищу частоту побічних реакцій (наприклад, нудота, блювання та нейропсихіатричні розлади – див. розділ «Побічні реакції») у пацієнтів, які приймають бупропіон одночасно з леводопою або амантадином.

Хоча клінічні дані не ідентифікують фармакокінетичної взаємодії між бупропіоном і алкоголем, були рідкісні повідомлення про несприятливі нейропсихіатричні події або зниження переносимості алкоголю у пацієнтів, які вживали алкоголь під час лікування бупропіоном. Вживання алкоголю під час лікування бупропіоном слід звести до мінімуму або уникати.

Фармакокінетичних досліджень бупропіону та бензодіазепінів, що застосовувались одночасно, не було проведено.

Грунтуючись на метаболічних шляхах *in vitro*, немає жодних підстав для такої взаємодії. Після одночасного застосування бупропіону з діазепамом у здорових добровольців седація була меншою, ніж при самостійному застосуванні діазепаму.

Систематичної оцінки комбінації бупропіону з антидепресантами (крім дезипраміну та циталопраму), бензодіазепінами (крім діазепаму) або нейролептиками не проводилося. Клінічний досвід застосування комбінації зі звіробоєм також обмежений.

Одночасне застосування бупропіону та нікотинової трансдермальної системи (НТС) може призвести до підвищення артеріального тиску.

***Особливості застосування.***

Судоми

Не слід перевищувати рекомендовану дозу бупропіону, оскільки бупропіон пов’язаний із дозозалежним ризиком розвитку судом. Загальна частота судом при застосуванні бупропіону у клінічних дослідженнях у дозах до 450 мг/добу становила приблизно 0,1 %.

За наявності факторів, які знижують судомний поріг, існує підвищений ризик виникнення судом при застосуванні бупропіону. Тому слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Бупрінол пацієнтам з одним або кількома факторами ризику, що знижують судомний поріг.

Перед призначенням лікарського засобу Бупрінол слід провести оцінку наявних факторів ризику, що призводять до зниження порога виникнення судом для кожного пацієнта, які включають:

· Одночасне застосування інших лікарських засобів, що знижують судомний поріг (наприклад, антипсихотиків, антидепресантів, антималярійних препаратів, трамадолу, теофіліну, системних стероїдів, хінолонів та седативних антигістамінних препаратів).

· Зловживання алкоголем (див. розділ «Протипоказання»).

· Черепно-мозкова травма в анамнезі.

· Цукровий діабет, який лікується гіпоглікемічними лікарськими засобами або інсуліном.

· Застосування стимуляторів або аноректиків.

Застосування лікарського засобу Бупрінол слід припинити та не застосовувати пацієнтам, у яких виникли судоми під час лікування.

Взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Внаслідок фармакокінетичних взаємодій рівень бупропіону або його метаболітів у плазмі крові може змінюватися, що може збільшити ймовірність виникнення побічних реакцій (наприклад, сухість у роті, безсоння, судоми), тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні бупропіону з лікарськими засобами, які можуть індукувати або інгібувати метаболізм бупропіону.

Бупропіон інгібує метаболізм через ізофермент цитохрому Р450 2D6. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарських засобів, що метаболізуються цим ферментом.

Згідно з даними літератури, лікарські засоби, які інгібують CYP2D6, можуть призводити до зниження концентрації ендоксифену, який є активним метаболітом тамоксифену. Тому під час лікування тамоксифеном слід по можливості уникати застосування бупропіону, який є інгібітором CYP2D6 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій).

Нейропсихіатрія

*Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення*

Депресія пов’язана з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок та поведінки і самогубств (подій, пов’язаних із самогубством). Цей ризик зберігається до настання значної ремісії. Покращення може не настати протягом перших кількох тижнів лікування або навіть довше, тому слід ретельно спостерігати за пацієнтами через можливість клінічного погіршення стану та суїцидальних тенденцій до тих пір, доки не настане таке покращення. Загальний клінічний досвід підтверджує підвищений ризик суїцидів на ранніх стадіях лікування.

Відомо, що пацієнти, у яких в анамнезі були суїцидальні події, або пацієнти зі значним рівнем суїцидальних уявлень до початку лікування мають підвищений ризик суїцидальних думок або спроб самогубства, тому слід ретельно спостерігати за ними під час лікування. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень з антидепресантами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки у дорослих пацієнтів із психічними захворюваннями, які приймали антидепресанти, порівняно з плацебо, у пацієнтів віком до 25 років.

Застосування лікарського засобу Бупрінол, особливо на ранній стадії лікування та після зміни дози, має супроводжуватися ретельним наглядом за пацієнтами, особливо з групи високого ризику. Пацієнти (та особи, що доглядають за ними) повинні бути попереджені про необхідність спостерігати за будь-яким погіршенням, суїцидальною поведінкою або суїцидальними думками та незвичними змінами у поведінці. У разі виникнення таких симптомів слід негайно звернутися до лікаря.

Поява деяких нервово-психічних симптомів може бути пов’язана як з основним захворюванням, так і з лікуванням.

У пацієнтів, у яких розвиваються суїцидальні думки/поведінка, слід зважати на можливість зміни схеми лікування, в тому числі на можливість припинення лікування, особливо якщо такі симптоми є серйозними, виникають раптово або якщо вони не були частиною симптомів, що проявляються у пацієнта.

*Нейропсихіатричні симптоми, включаючи манію та біполярний розлад*

Існують повідомлення про виникнення нейропсихіатричних симптомів (див. розділ «Побічні реакції»). Спостерігалися переважно психотичні та маніакальні стани, особливо у пацієнтів з психічними захворюваннями в анамнезі. Крім того, великий депресивний розлад може бути початковим проявом біполярного розладу. Загалом вважається (хоча це не доведено контрольованими клінічними дослідженнями), що лікування таких розладів одним антидепресантом може саме по собі збільшити ймовірність виникнення змішаних/маніакальних розладів у пацієнтів із ризиком розвитку біполярного розладу. Обмежені клінічні дані щодо застосування бупропіону в комбінації зі стабілізаторами настрою у пацієнтів із біполярним розладом в анамнезі вказують на низьку ймовірність переходу в манію. Перед початком лікування антидепресантами пацієнтів слід належним чином обстежити, щоб визначити, чи є у них ризик розвитку біполярного розладу. Таке обстеження має включати детальну інформацію щодо психіатричного анамнезу, включаючи дані сімейного анамнезу, щодо наявності суїцидів, біполярного розладу та депресій.

Результати, отримані на тваринах, свідчать про можливість розвитку залежності від бупропіону. Однак дослідження щодо потенціалу зловживання людьми та великий клінічний досвід показують, що бупропіон має низький потенціал зловживання.

У пацієнтів, які отримують електросудомну терапію (ЕСТ), клінічний досвід застосування бупропіону обмежений. Тому слід з обережністю застосовувати бупропіон пацієнтам, які отримують ЕСТ.

Гіперчутливість

Пацієнтам, у яких під час застосування лікарського засобу Бупрінол розвиваються реакції гіперчутливості, слід негайно припинити його застосування. Лікар повинен знати, що після припинення застосування лікарського засобу Бупрінол симптоми можуть погіршуватися або повертатися, та повинен забезпечити симптоматичне лікування протягом необхідного часу

(принаймні, протягом одного тижня). Типовими симптомами є шкірні висипання, свербіж, кропив'янка або біль у грудях, але можуть бути також серйозні побічні реакції, зокрема ангіоневротичний набряк (набряк Квінке), задишка/бронхоспазм, анафілактичний шок, мультиформна еритема або синдром Стівенса– Джонсона. Крім того, повідомлялося про артралгію, міалгію та гарячку разом із висипаннями та іншими симптоми, що свідчать про реакцію гіперчутливості сповільненого типу (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості пацієнтів після припинення прийому бупропіону та початку лікування антигістамінними препаратами або кортикостероїдами симптоми зменшувалися і з часом поступово зникали.

Кардіоваскулярні порушення

Доступні лише обмежені клінічні дані щодо лікування депресії бупропіоном у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. При лікуванні цієї групи пацієнтів слід дотримуватися обережності. Проте у дослідженнях щодо відмови від паління бупропіон зазвичай добре переносився пацієнтами з ішемічною серцево-судинною патологією.

*Артеріальний тиск*

У дослідженнях пацієнтів без депресії з артеріальною гіпертензією I-го ступеня, які застосовували бупропіон, не було виявлено значного підвищення артеріального тиску. Однак у клінічній практиці у пацієнтів, які отримували бупропіон, спостерігалася артеріальна гіпертензія, яка в деяких випадках була тяжкою (див. розділ «Побічні реакції») та вимагала невідкладного лікування. Це спостерігалося як у пацієнтів з попередніми ознаками артеріальної гіпертензії, так і в пацієнтів без попередніх ознак артеріальної гіпертензії.

Базовий рівень артеріального тиску має бути встановлений при початковому обстеженні пацієнтів та повинен регулярно контролюватися, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Слід зважати на можливість припинення прийому лікарського засобу Бупрінол, якщо спостерігається клінічно значуще підвищення артеріального тиску.

Одночасне застосування бупропіону з нікотиновими пластирами може призвести до підвищення артеріального тиску.

*Синдром Бругада*

Бупропіон може виявляти синдром Бругада, рідкісне спадкове захворювання натрієвого каналу серця з характерними змінами ЕКГ (блокада правої ніжки пучка Гіса та підйом сегмента ST у правих прекордіальних відведеннях), що може призвести до зупинки серця або раптової смерті.

Особливі групи пацієнтів

*Пацієнти педіатричної популяції*

Лікування антидепресантами дітей та підлітків із серйозними депресивними розладами та іншими психічними розладами пов'язане з підвищеним ризиком суїцидальних думок та поведінки.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Бупропіон метаболізується в печінці до активних метаболітів з подальшим їх метаболізмом. Не спостерігалося статистично значущих відмінностей між фармакокінетикою бупропіону у пацієнтів із цирозом печінки легкого та середнього ступеня тяжкості та у здорових добровольців. Рівень бупропіону у плазмі крові більше відрізнявся у окремих пацієнтів, тому

лікарський засіб Бупрінол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У всіх пацієнтів із порушеннями функції печінки слід регулярно спостерігати за ймовірним проявом побічних реакцій (наприклад, безсоння, сухість у роті, судоми), що може вказувати на підвищений рівень бупропіону або його метаболітів.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Бупропіон виводиться переважно із сечею у вигляді метаболітів. Тому бупропіон та його активні метаболіти можуть накопичуватися у більшій мірі, ніж зазвичай, у пацієнтів з порушеннями функції нирок. У всіх пацієнтів необхідно ретельно контролювати можливі побічні реакції (наприклад, безсоння, сухість у роті, судоми), що може свідчити про високий рівень діючої речовини або її метаболітів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Пацієнти літнього віку*

Ефективність бупропіону у пацієнтів літнього віку неоднозначна. У клінічних дослідженнях пацієнти літнього віку дотримувались тієї ж схеми лікування, що й дорослі пацієнти, однак не можна виключити вищу чутливість у деяких пацієнтів літнього віку.

Вплив на аналіз сечі

Оскільки бупропіон має хімічну структуру, подібну до структури амфетаміну, він впливає на метод аналізу, який використовується в деяких експрес-тестах сечі. Це може призвести до хибнопозитивних результатів, особливо щодо амфетамінів. Позитивний результат зазвичай слід підтверджувати більш точними методами.

Неправильний шлях введення

Лікарський засіб Бупрінол призначений лише для перорального застосування. Зафіксовано випадки вдихання подрібнених таблеток або введення ін’єкції розчиненого бупропіону, що може призвести до швидшого вивільнення, швидшого всмоктування та потенційного передозування. Повідомлялося про епілептичні напади та/або летальні випадки при інтраназальному або парентеральному введенні бупропіону.

Серотоніновий синдром

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки потенційно небезпечного для життя серотонінового синдрому при одночасному застосуванні бупропіону та серотонінергічних лікарських засобів, таких як СІЗЗС або СІЗЗСіН (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними речовинами клінічно обґрунтовано, рекомендується ретельно спостерігати за пацієнтом, особливо на початку лікування та у разі збільшення дози.

Серотоніновий синдром може включати зміни у психічному статусі (наприклад, збудження, галюцинації, кома), вегетативну нестабільність (наприклад, тахікардія, коливання артеріального тиску, гіпертермія), нервово-м’язові порушення (наприклад, гіперрефлексія, порушення координації, ригідність) та/або шлунково-кишкові симптоми (наприклад, нудота, блювання, діарея). При підозрі на серотоніновий синдром слід зважати на можливість зменшення дози або припинення лікування залежно від тяжкості симптомів.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність

Деякі епідеміологічні дослідження результатів вагітності після застосування бупропіону вагітними жінками у I триместрі вагітності показали зв’язок з підвищеним ризиком деяких вроджених вад розвитку серцево-судинної системи, зокрема дефектів міжшлуночкової перегородки та дефектів виносного тракту лівого шлуночка серця. Однак ці результати не узгоджуються між собою в різних дослідженнях. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив щодо репродуктивної токсичності. Бупрінол не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки клінічний стан жінки не потребує лікування бупропіоном та немає альтернативних методів лікування.

Період годування груддю

Бупропіон і його метаболіти виводяться у грудне молоко людини. Рішення про припинення грудного годування або відміну терапії бупропіоном слід приймати з урахуванням користі грудного годування для новонародженого/немовляти і користі від терапії бупропіоном для матері.

Фертильність

Дані про вплив бупропіону на фертильність людини відсутні. Дослідження токсичного впливу на репродуктивну функцію, які були проведені на щурах, не підтвердили негативний вплив на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Як і інші лікарські засоби, що впливають на ЦНС, бупропіон може впливати на здатність виконувати завдання, що потребують підвищеної уваги та координації рухів. Тому пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом та іншими механізмами, поки вони не будуть впевнені, що лікарський засіб Бупрінол не впливає на їх увагу та координацію рухів.

***Спосіб застосування та дози.***

Дозування

*Дорослі*

Рекомендована початкова доза становить 150 мг 1 раз на добу. У клінічних дослідженнях не було встановлено оптимальну дозу. Якщо після 4 тижнів лікування 150 мг лікарського засобу Бупрінол поліпшення не спостерігається, дозу можна збільшити до 300 мг, за умов прийому 1 раз на добу. Між послідовними прийомами препарату повинен бути інтервал не менше 24 годин.

Початок дії бупропіону було відзначено через 14 днів після початку терапії. Як і у випадку з усіма іншими антидепресантами, повний антидепресивний ефект лікарського засобу Бупрінол проявляється лише через декілька тижнів лікування.

Пацієнти з депресією повинні отримувати лікування протягом достатнього періоду часу, принаймні 6 місяців, щоб переконатися, що симптоми у них вже не виявляються.

Безсоння є частою побічною реакцією, яка носить тимчасовий характер. Випадки безсоння можна зменшити, уникаючи прийому препарату перед сном (за умови, що між прийомами препарату повинен бути інтервал не менше 24 годин).

*Перехід пацієнтів, які приймають таблетки бупропіону з пролонгованою дією для лікування депресії*

При переході пацієнтів із прийому таблеток бупропіону пролонгованого вивільнення 2 рази на добу на лікарський засіб Бупрінол слід по можливості призначати одну і ту саму загальну добову дозу.

*Пацієнти педіатричної популяції*

Лікарський засіб Бупрінол не показаний для застосування дітям або підліткам віком до 18 років (див. розділ «Особливості застосування»). Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Бупрінол для пацієнтів віком до 18 років не встановлені.

*Пацієнти літнього віку*

Препарат показав неоднозначну ефективність у пацієнтів літнього віку. У клінічному дослідженні пацієнти літнього віку дотримувалися того ж режиму дозування, що і дорослі пацієнти. Не можна виключати виникнення більшої чутливості у деяких пацієнтів літнього віку.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Пацієнтам із порушеннями фукції печінки слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Бупрінол (див. розділ «Особливості застосування»).

У зв’язку з підвищеною варіабельністю фармакокінетики у пацієнтів з легким та середнім порушенням функції печінки рекомендована доза для цих пацієнтів становить 150 мг 1 раз на добу.

*Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Рекомендована доза для пацієнтів із порушеннями нирок становить 150 мг 1 раз на добу, оскільки бупропіон і його активні метаболіти можуть накопичуватися у таких пацієнтів більшою мірою, ніж зазвичай (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Таблетки потрібно ковтати цілими. Таблетки не слід розрізати, подрібнювати або жувати, оскільки це може призвести до підвищеного ризику побічних реакцій, включаючи судоми.

Бупрінол можна приймати незалежно від вживання їжі.

*Припинення лікування*

Хоча симптоми відміни, які реєструвалися спонтанно, а не систематично, не спостерігалися у клінічних дослідженнях бупропіону, можна розглядати можливість поступової відміни. Бупропіон вибірково пригнічує нейронне зворотне захоплення катехоламінів. Тому не можна виключати симптоми відміни.

*Діти.*

Лікарський засіб Бупрінол не показаний для застосування дітям або підліткам віком до 18 років (див. розділ «Особливості застосування»). Безпека та ефективність бупропіону у пацієнтів віком до 18 років не встановлені.

***Передозування.***

Повідомляли про прийом підвищених доз, що перевищують максимальну терапевтичну дозу в 10 разів. Додатково до тих подій, про які повідомляли як про побічні реакції, передозування призвело до появи таких симптомів як сонливість, втрата свідомості та/або до таких змін у електрокардіограмі (ЕКГ), як порушення проведення імпульсів (включаючи подовження інтервалу QRS), аритмія та тахікардія. Також повідомляли про подовження інтервалу QT, але зазвичай воно спостерігалося у поєднанні з подовженням інтервалу QRS і збільшенням частоти серцевих скорочень.

Хоча більшість пацієнтів одужували без ускладнень, рідко повідомляли про летальний наслідок, пов’язаний із застосуванням бупропіону, який спостерігався у пацієнтів, які приймали високі дози препарату.

Лікування: у разі передозування рекомендується госпіталізація. Слід також контролювати ЕКГ і життєво важливі показники. Необхідно забезпечити достатню прохідність дихальних шляхів, насичення киснем і вентиляцію. Рекомендується застосовувати активоване вугілля. Специфічний антидот бупропіону невідомий. Подальший догляд за пацієнтом повинен здійснюватися відповідно до клінічних показань.

***Побічні реакції.***

Нижче наведені побічні реакції, виявлені в рамках клінічного досвіду, що класифікуються залежно від частоти проявів та класів систем органів. Побічні реакції класифіковані за частотою виникнення та за умовними класами: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); рідко (≥1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

| | | |
|---|---|---|
| Розлади з боку крові та лімфатичної системи | Частота невідома | Анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія |

| | | |
|---|---|---|
| Розлади з боку імунної системи* | Часто | Реакції підвищеної чутливості (гіперчутливість), такі як кропив’янка |
| | Дуже рідко | Більш тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, задишку/бронхоспазм та анафілактичний шок. Повідомлялося про артралгію, міалгію та гарячку разом із наявністю висипань та іншими симптомами, що свідчать про реакцію гіперчутливості сповільненого типу. Ці симптоми можуть нагадувати сироваткову хворобу. |
| Порушення метаболізму і травлення | Часто | Анорексія |
| | Нечасто | Зниження маси тіла |
| | Дуже рідко | Порушення глікемії |
| | Частота невідома | Гіпонатріємія |
| Розлади з боку психіки | Дуже часто | Безсоння (див. розділ «Спосіб застосування та дози») |
| | Часто | Ажитація, відчуття страху |
| | Нечасто | Депресія (див. розділ «Особливості застосування»), сплутаність свідомості |
| | Дуже рідко | Агресія, ворожа поведінка, дратівливість, відчуття занепокоєння, галюцинації, незвичні сновидіння, включаючи нічні жахи, деперсоналізація, марення, параноїдальні думки |
| | Частота невідома | Суїцидальні думки та суїцидальна поведінка***, психоз |
| Розлади з боку нервової системи | Дуже часто | Головний біль |
| | Часто | Тремор, запаморочення, порушення смаку |
| | Нечасто | Порушення концентрації уваги |
| | Рідко | Судоми (див. пункт нижче)** |
| | Дуже рідко | Дистонія, атаксія, паркінсонізм, порушення координації, порушення пам’яті, парестезія, синкопе |
| | Частота невідома | Серотоніновий синдром**** |
| Розлади з боку органів зору | Часто | Порушення зору |
| Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату | Часто | Шум у вухах |
| Розлади з боку серця | Нечасто | Тахікардія |
| | Дуже рідко | Прискорене серцебиття |
| Розлади з боку судин | Часто | Підвищення артеріального тиску (значне), припливи |
| | Дуже рідко | Вазодилатація, ортостатична гіпотензія |

| | | |
|---|---|---|
| Розлади з боку шлунково-кишкового тракту | Дуже часто | Сухість у роті, шлунково-кишкові розлади, включаючи нудоту та блювання |
| | Часто | Біль у животі, запор |
| Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів | Дуже рідко | Підвищення рівня печінкових ферментів, жовтяниця, гепатит |
| Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини | Часто | Висипання, свербіж, пітливість |
| | Дуже рідко | Мультиформна еритема, синдром Стівенса– Джонсона, загострення псоріазу |
| | Частота невідома | Загострення системного червоного вовчака, шкірний червоний вовчак. |
| Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Дуже рідко | Посмикування м’язів |
| Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів | Дуже рідко | Зміна частоти сечовипускання та/або затримка сечі, нетримання сечі |
| Загальні розлади та реакція в місці застосування | Часто | Гарячка, біль у грудях, астенія |

*Гіперчутливість може проявлятися у вигляді шкірних реакцій. Див «Розлади з боку імунної системи» та «Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини».

**Частота виникнення судом становить приблизно 0,1 % (1/1000). Найпоширеніший тип судом – генералізовані тоніко-клонічні судомні напади. Цей тип судом може в деяких випадках призвести до постіктальної сплутаності свідомості або погіршення пам’яті (див. розділ «Особливості застосування»).

***Повідомлялося про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки під час лікування бупропіоном або невдовзі після закінчення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

****Серотоніновий синдром може виникнути в результаті взаємодії бупропіону та серотонінергічних лікарських засобів, таких як СІЗЗС) або СІЗЗСіН (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

***Термін придатності.***

3 роки. Після першого відкриття: 3 місяці.

**Умови зберігання.**

Нерозкритий лікарський засіб не вимагає спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи та світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття: зберігати при температурі не вище 25 °С.

**Упаковка.**

По 30 таблеток з модифікованим вивільненням у пластиковому контейнері; по 1 контейнеру у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

БАЛКАНФАРМА – ДУПНИЦЯ АД / BALKANPHARMA – DUPNITSA AD.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

вул. Самоковско Шосе 3, Дупниця, 2600, Болгарія / 3 Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa, 2600, Bulgaria.

**Заявник.**

ЗАТ «Фармліга» / UAB “Farmlyga”.

**Місцезнаходження заявника.**

вул. Антакальньо, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.