

## **Состав**

действующее вещество: бупропиона гидрохлорид;

1 таблетка с модифицированным высвобождением содержит гидрохлорида бупропиона 150 мг;

другие составляющие: гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EXF);  
силифицированная микрокристаллическая целлюлоза (ProSolv® SMCC 90);  
кислота стеариновая 50; магния стеарат;

покрытие с пролонгированным высвобождением: Опадрай белый, 29A18501 (этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, диоксид титана (E 171), триэтилцитрат);

покрытие модифицированного высвобождения: метакрилатная кислота – этилакрилатный сополимер (1:1) (Eudragit L-100-55); триэтилцитрат; тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки с модифицированным высвобождением.

Основные физико-химические свойства: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от кремово-белого до бледно-желтого цвета и диаметром  $8,13 \pm 0,4$  мм.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Остальные антидепрессанты. Код АТХ N06A X12.

## **Фармакологические свойства**

Фармакодинамика.

Бупропион представляет собой селективный ингибитор нейронального обратного захвата катехоламинов (норадреналина и дофамина) с минимальным влиянием на обратный захват индоламинов (серотонина) и отсутствием угнетения моноаминоксидаз (МАО). Предполагается, что действие бупропиона как антидепрессанта опосредовано норадренергическими и/или дофаминергическими механизмами.

Фармакокинетика.

Абсорбция

После приема 300 мг бупропиона гидрохлорида перорально 1 раз в сутки в виде таблеток модифицированного высвобождения здоровыми добровольцами, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляла примерно 160 нг/мл и наблюдалась примерно через 5 часов. В равновесном состоянии значение  $C_{max}$  и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) гидроксипропиона превышают примерно в 3 и 14 раз значения для бупропиона соответственно.  $C_{max}$  тетрогидропропиона в равновесном состоянии аналогичен  $C_{max}$  бупропиона, а AUC приблизительно в 5 раз выше, в то время как плазменные концентрации эритрогидропропиона сравнимы с концентрациями бупропиона. Пиковые уровни гидроксипропиона в плазме крови достигаются через 7 часов, в то время как уровни тетрогидропропиона и эритрогидропропиона – через 8 часов. Значения AUC и  $C_{max}$  бупропиона и его активных метаболитов гидроксипропиона и тетрогидропропиона пропорционально увеличению дозы в диапазоне доз 50-200 мг после однократного приема и в диапазоне доз 300-450 мг/сут после постоянного приема.

Абсолютная биодоступность бупропиона неизвестна, однако данные о выводе с мочой показывают, что по меньшей мере 87% дозы бупропиона всасывается.

Прием бупропиона в виде таблеток модифицированного высвобождения одновременно с пищей не оказывает существенного влияния на абсорбцию препарата.

### Распределение

Бупропион подлжит широкому распределению – его объем распределения составляет около 2000 л.

Бупропион, гидроксипропион и тетрогидропропион умеренно связываются с белками плазмы крови (84%, 77% и 42% соответственно).

Бупропион и его метаболиты выводятся в грудное молоко. Исследования на животных показывают, что бупропион и его активные метаболиты проходят через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Исследования позитронно-эмиссионной томографии у здоровых добровольцев показывают, что бупропион проникает в ЦНС и связывается с транспортером обратного захвата стриатального дофамина (приблизительно 25% при 150 мг 2 раза в сутки).

### Метаболизм

Бупропион интенсивно метаболизируется в организме человека. В плазме крови были идентифицированы 3 фармакологически активных метаболита: гидроксипропион и аминспиртовые изомеры, тетрогидропропион и

эритрогидробупропион. Они могут иметь клиническое значение, поскольку их концентрация в плазме крови столь же высока или выше, чем у бупропиона. Активные метаболиты далее метаболизируются к неактивным метаболитам (некоторые из которых полностью не охарактеризованы, но могут включать конъюгаты) и выводятся с мочой.

Исследования *in vitro* показывают, что бупропион метаболизируется к своему основному активному метаболиту гидроксидробупропиона главным образом посредством CYP2B6, в то время как CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 и 2E1 участвуют в меньшей степени. В отличие от этого образование треоидробупропиона включает карбонильное восстановление, но не включает изоферменты цитохрома P450 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Ингибирующий потенциал треоидробупропиона и эритрогидробупропиона в отношении цитохрома P450 не изучен.

Бупропион и гидроксидробупропион являются ингибиторами изофермента CYP2D6 со значениями  $K_i$  21 и 13,3 мкм соответственно (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Исследования показали, что бупропион индуцирует свой метаболизм у животных после субхронического введения. У людей нет доказательств индукции фермента бупропиона или гидроксидробупропиона у здоровых добровольцев или пациентов, получавших рекомендованные дозы гидрохлорида бупропиона в течение 10-45 дней.

## Вывод

У людей после перорального приема 200 мг 14C-бупропиона 87% и 10% радиоактивной дозы было обнаружено в моче и кале соответственно. Доля бупропиона, выделенной в неизмененном виде, составила всего 0,5%, что согласуется с активным метаболизмом бупропиона. Менее 10% этой дозы 14C приходилось на мочу в виде активных метаболитов.

Средний видимый клиренс после перорального приема гидрохлорида бупропиона составляет примерно 200 л/ч, а средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) бупропиона - примерно 20 часов.

$T_{1/2}$  гидроксидробупропиона составляет примерно 20 часов.  $T_{1/2}$  треоидробупропиона и эритрогидробупропиона больше (37 и 33 часа соответственно), а равновесные значения AUC в 8 и 1,6 раза выше, чем у бупропиона соответственно. Равновесное состояние бупропиона и его метаболитов достигается в течение 8 дней.

Нерастворимая оболочка таблетки модифицированного высвобождения может оставаться невредимой при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и выводиться с каловыми массами.

## Особые группы пациентов

### Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические исследования у людей пожилого возраста показали разные результаты. Исследование однократной дозы показало, что фармакокинетика бупропиона и его метаболитов у пожилых людей не отличается от таковой у людей младшего возраста. Другое фармакокинетическое исследование однократной и многократной дозы показало, что накопление бупропиона и его метаболитов может происходить в большей степени у пожилых людей. Клинический опыт не выявил различий в переносимости между пациентами пожилого возраста и пациентами молодого возраста, но нельзя исключать большей чувствительности у пациентов пожилого возраста (см. «Особенности применения»).

### Пациенты с почечной недостаточностью

Выведение бупропиона и его активных основных метаболитов может быть снижено у пациентов с нарушением функции почек. Ограниченные данные у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек указывают на то, что влияние бупропиона и его метаболитов было увеличено (см. раздел «Особенности применения»).

### Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика бупропиона и его активных метаболитов статистически не отличалась у пациентов с легким и умеренным циррозом печени по сравнению со здоровыми добровольцами, хотя между отдельными пациентами наблюдалась большая вариабельность (см. раздел «Особенности применения»). У пациентов с тяжелым циррозом печени значения  $C_{max}$  и AUC бупропиона были существенно выше (средняя разница примерно на 70% и 3 раза соответственно) и более вариабельна по сравнению со значениями у здоровых добровольцев; средний  $T_{1/2}$  также был больше (приблизительно на 40%). Относительно гидроксипропиона среднее значение  $C_{max}$  было ниже (приблизительно на 70%), AUC – обычно выше (приблизительно на 30%), медиана  $T_{max}$  была поздней (приблизительно на 20 часов), а средний  $T_{1/2}$  был длиннее (примерно в 4 раза), чем у здоровых добровольцев. Относительно тетрогидробупропиона и эритрогидробупропиона среднее значение  $C_{max}$  было обычно ниже (приблизительно на 30%), AUC –

обычно выше (приблизительно 50%), медиана T<sub>max</sub> была поздней (приблизительно 20 часов), а средний T<sub>1/2</sub>- дольше (приблизительно) у здоровых добровольцев (см. раздел «Противопоказания»).

Высвобождение бупропиона in vitro со спиртом

Испытания in vitro показали, что при высоких концентрациях алкоголя (до 40%) бупропион высвобождается быстрее из состава модифицированного высвобождения (до 20% растворяется через 2 часа) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

## **Показания**

Бупринол показан для лечения депрессивных эпизодов (большого депрессивного расстройства).

## **Противопоказания**

Препарат противопоказан:

Пациентам с гиперчувствительностью к бупропиону или любому компоненту препарата;

пациентам, получающим любое другое лекарственное средство, содержащее бупропион, поскольку частота развития судорог является дозозависимой и во избежание передозировки;

пациентам с имеющимися судорожными расстройствами или судорогами в анамнезе;

пациентам с известными опухолями ЦНС;

пациентам, которые в любой момент лечения внезапно прекратили употребление алкоголя или любого лекарственного средства, которые, как известно, могут ассоциироваться с риском возникновения судорог при их отмене (в частности, бензодиазепины и бензодиазепинообразные препараты);

пациентам с тяжелым циррозом печени;

пациентам с существующей в настоящее время или в анамнезе нервной булимией или анорексией;

одновременно с ингибиторами MAO. Между отменой необратимых ингибиторов MAO и началом лечения препаратом Бупринол должно

пройти не менее 14 дней. Для возвратных ингибиторов МАО достаточен период в 24 часа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Поскольку ингибиторы МАО А и В также активируют катехоламинергические пути, по механизму отличающемуся от механизма бупропиона одновременное применение Бупринола и ингибиторов МАО противопоказано (см. раздел «Противопоказания»), поскольку существует повышенная вероятность возникновения побочных реакций вследствие их одновременного применения. Между отменой необратимых ингибиторов МАО и началом лечения препаратом Бупринол должно пройти не менее 14 дней. Для возвратных ингибиторов МАО достаточен период в 24 часа.

#### **Воздействие бупропиона на другие лекарственные средства**

Хотя бупропион и его основной метаболит не метаболизируются изоферментом CYP2D6, гидроксипропион ингибирует путь CYP2D6. Одновременное применение бупропиона и дезипрамина здоровым добровольцам, которые, как известно, являются активными метаболиторами изофермента CYP2D6, приводило к значительному (от 2 до 5 раз) увеличению C<sub>max</sub> и AUC дезипрамина. Ингибирование CYP2D6 наблюдалось в течение, по крайней мере, 7 дней после приема последней дозы бупропиона.

Сопутствующую терапию лекарственными средствами с узкими терапевтическими показателями, преимущественно метаболизируемыми CYP2D6, следует начинать в нижней части диапазона доз сопутствующего лекарственного средства. Такие лекарственные средства включают: некоторые антидепрессанты (например, дезипрамин, имипрамин), антипсихотики (например, рисперидон, тиоридазин), бета-блокаторы (например, метопролол), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и антиаритмические препараты типа I, флекаинид). Если Бупринол прилагается к схеме лечения пациента, уже применяющего такое лекарственное средство, следует рассмотреть необходимость снижения дозы этого лекарственного средства. В этих случаях ожидаемая польза от лечения Бупринолом должна быть тщательно сопоставлена с потенциальными рисками.

Существуют данные о потенциально опасном для жизни развитии серотонинового синдрома при одновременном применении лекарственного средства Бупринол с серотонинергическими средствами, такими как СИЗЗС или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИЗЗСиН) (см.

раздел «Особенности применения»).

Лекарственные средства, требующие метаболической активации CYP2D6 (например, тамоксифен), могут иметь пониженную эффективность при одновременном применении с ингибиторами CYP2D6, такими как бупропион (см. раздел «Особенности применения»).

Хотя циталопрам (СИОС) предпочтительно не метаболизируется CYP2D6, в одном исследовании бупропион увеличил C<sub>max</sub> и AUC циталопрама на 30% и 40% соответственно.

Одновременное применение дигоксина с бупропионом может привести к снижению уровня дигоксина. Так, в одном из клинических исследований AUC<sub>0-24</sub> дигоксина был снижен, а почечный клиренс – увеличен у здоровых добровольцев, основываясь на перекрестном сравнении. Врач должен знать, что уровень дигоксина может повышаться при прекращении приема бупропиона, поэтому следует тщательно контролировать состояние пациента по признакам возможной токсичности дигоксина.

Воздействие других лекарственных средств на бупропион

Бупропион метаболизируется к своему активному метаболиту гидроксипропиона главным образом цитохромом P450 CYP2B6 (см. раздел «Фармакокинетика»). Одновременное применение лекарственных средств, которые могут влиять на метаболизм бупропиона через изофермент CYP2B6 (например, субстраты CYP2B6: циклофосфамид, ифосфамид и ингибиторы CYP2B6: орфенадрин, тиклопидин, клопидогрель), могут приводить к повышению уровня метапропиона крови и пропибонупа и пропиона крови. Клинические последствия ингибирования метаболизма бупропиона через фермент CYP2B6 и, как следствие, изменения соотношения бупропиона-гидроксипропиона до сих пор неизвестны.

Поскольку бупропион интенсивно метаболизируется, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении бупропиона с лекарственными средствами, которые, как известно, индуцируют метаболизм (например, карбамазепин, фенитоин, ритонавир, эфавиренз) или ингибируют метаболизм (например, вальпроат), поскольку это может влиять на эффективность и сохранность.

В серии исследований с участием здоровых добровольцев ритонавир (100 мг 2 раза в сутки или 600 мг 2 раза в сутки) или ритонавир 100 мг вместе с лопинавиром 400 мг при приеме 2 раза в сутки снижали дозозависимое влияние бупропиона и его основных метаболитов. -80 % (см. раздел «Фармакокинетика»).

Аналогичным образом, эфавиренз 600 мг при приеме 1 раз в сутки в течение 2 недель снижал влияние бупропиона примерно на 55% у здоровых добровольцев. Клинические последствия снижения влияния неясны, но могут включать снижение эффективности лечения тяжелой депрессии. Пациенты, применяющие любой из этих препаратов с бупропионом, могут потребовать увеличения дозы бупропиона, но при этом максимальная рекомендованная доза бупропиона не должна быть превышена.

#### Другая информация о взаимодействии

Бупринол следует с осторожностью применять пациентам, которые проходят одновременную терапию леводопой или амантадином. Ограниченные клинические данные свидетельствуют о более высокой частоте побочных реакций (например, тошнота, рвота и нейропсихиатрические расстройства – см. раздел «Побочные реакции») у пациентов, принимающих бупропион одновременно с леводопой или амантадином.

Хотя клинические данные не идентифицируют фармакокинетическое взаимодействие между бупропионом и алкоголем, были редкие сообщения о неблагоприятных нейропсихиатрических событиях или снижении переносимости алкоголя у пациентов, употреблявших алкоголь во время лечения бупропионом. Употребление алкоголя при лечении бупропионом следует свести к минимуму или избегать.

Фармакокинетические исследования бупропиона и бензодиазепинов, применявшиеся одновременно, не были проведены.

Основываясь на метаболических путях *in vitro*, нет оснований для такого взаимодействия. После одновременного применения бупропиона с диазепамом у здоровых добровольцев седация была меньше, чем при самостоятельном применении диазепама.

Систематическая оценка комбинации бупропиона с антидепрессантами (кроме дезипрамина и циталопрама), бензодиазепинами (кроме диазепама) или нейролептиками не проводилась. Клинический опыт применения комбинации со зверобоем также ограничен.

Одновременное применение бупропиона и никотиновой трансдермальной системы (НТС) может привести к повышению АД.

#### **Особенности по применению**

Судороги

Не следует превышать рекомендованную дозу бупропиона, поскольку бупропион связан с дозозависимым риском развития судорог. Общая частота судорог при применении бупропиона в клинических исследованиях в дозах до 450 мг/сут составляла примерно 0,1%.

При наличии факторов снижающих судорожный порог существует повышенный риск возникновения судорог при применении бупропиона. Поэтому следует с осторожностью применять лекарственное средство Бупринол пациентам с одним или несколькими факторами риска, снижающими судорожный порог.

Перед назначением лекарственного средства Бупринол следует провести оценку имеющихся факторов риска, приводящих к снижению порога возникновения судорог для каждого пациента, включающих:

Одновременное применение других лекарственных средств, снижающих судорожный порог (например, антипсихотиков, антидепрессантов, антималярийных препаратов, трамадола, теофиллина, системных стероидов, хинолонов и седативных антигистаминных препаратов).

Злоупотребление алкоголем (см. раздел «Противопоказания»).

Черепно-мозговая травма в анамнезе.

Сахарный диабет, лечаемый гипогликемическими лекарственными средствами или инсулином.

Применение стимуляторов или аноректиков.

Применение лекарственного средства Бупринол следует прекратить и не применять пациентам, у которых возникли судороги во время лечения.

Взаимодействия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Вследствие фармакокинетических взаимодействий уровень бупропиона или его метаболитов в плазме крови может изменяться, что может увеличить вероятность возникновения побочных реакций (например, сухость во рту, бессонницы, судороги), поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении бупропиона с лекарственными средствами, которые могут индуцировать или ингибировать метаболизм бупропиона.

Бупропион ингибирует метаболизм из-за изофермента цитохрома P450 2D6. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств, метаболизирующихся этим ферментом.

Согласно данным литературы, лекарственные средства, ингибирующие CYP2D6, могут приводить к снижению концентрации эндоксифена, являющегося активным метаболитом тамоксифена. Поэтому во время лечения тамоксифеном

следует по возможности избегать применения бупропиона, являющегося ингибитором CYP2D6 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Нейропсихиатрия

### Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и поведения и самоубийств (событий, связанных с самоубийством). Этот риск сохраняется до наступления значительной ремиссии. Улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или даже дольше, поэтому следует тщательно наблюдать за пациентами из-за возможности клинического ухудшения состояния и суицидальных тенденций до тех пор, пока не наступит такое улучшение. Общий клинический опыт подтверждает повышенный риск суицидов на ранних стадиях лечения.

Известно, что пациенты, у которых в анамнезе были суицидальные события или пациенты со значительным уровнем суицидальных представлений до начала лечения, имеют повышенный риск суицидальных мыслей или попыток самоубийства, поэтому следует тщательно наблюдать за ними во время лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований с антидепрессантами показал повышенный риск суицидального поведения у взрослых пациентов с психическими заболеваниями, принимавших антидепрессанты по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет.

Применение лекарственного средства Бупринол, особенно на ранней стадии лечения и после изменения дозы, должно сопровождаться тщательным наблюдением за пациентами, особенно из группы высокого риска. Пациенты (и лица, ухаживающие за ними) должны быть предупреждены о необходимости наблюдать за каким-либо ухудшением, суицидальным поведением или суицидальными мыслями и необычными изменениями в поведении. При возникновении таких симптомов следует немедленно обратиться к врачу.

Появление некоторых нервно-психических симптомов может быть связано как с основным заболеванием, так и с лечением.

У пациентов, у которых развиваются суицидальные мысли/поведение, следует учитывать возможность изменения схемы лечения, в том числе возможность прекращения лечения, особенно если такие симптомы являются серьезными, возникают внезапно или если они не были частью симптомов, проявляющихся у пациента.

Нейропсихиатрические симптомы, включая манию и биполярное расстройство

Есть сообщения о возникновении нейропсихиатрических симптомов (см. раздел «Побочные реакции»). В основном наблюдались психотические и маниакальные состояния, особенно у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе. Кроме того, большое депрессивное расстройство может быть начальным проявлением биполярного расстройства. В общем, считается (хотя это не доказано контролируруемыми клиническими исследованиями), что лечение таких расстройств одним антидепрессантом может само по себе увеличить вероятность возникновения смешанных/маниакальных расстройств у пациентов с риском развития биполярного расстройства. Ограниченные клинические данные по применению бупропиона в комбинации со стабилизаторами настроения у пациентов с биполярным расстройством в анамнезе указывают на низкую вероятность перехода в манию. Перед началом лечения антидепрессантами пациентов следует надлежащим образом обследовать, чтобы определить, есть ли у них риск развития биполярного расстройства. Такое обследование должно включать подробную информацию о психиатрическом анамнезе, включая данные семейного анамнеза, наличие суицидов, биполярного расстройства и депрессий.

Результаты, полученные на животных, свидетельствуют о возможности развития зависимости бупропиона. Однако исследования о потенциале злоупотребления людьми и обширный клинический опыт показывают, что бупропион имеет низкий потенциал злоупотребления.

У пациентов, получающих электросудорожную терапию (ЭСТ), клинический опыт применения бупропиона ограничен. Поэтому следует с осторожностью применять бупропион пациентам, получающим ЭСТ.

### Гиперчувствительность

Пациентам, у которых при применении лекарственного средства Бупринол развиваются реакции гиперчувствительности, следует немедленно прекратить его применение. Врач должен знать, что после прекращения применения лекарственного средства симптомы Бупринола могут ухудшаться или возвращаться, и должен обеспечить симптоматическое лечение в течение необходимого времени (по крайней мере, в течение одной недели). Типичными симптомами являются кожные высыпания, зуд, крапивница или боль в груди, но могут быть также серьезные побочные реакции, в частности ангионевротический отек (отек Квинке), одышка/бронхоспазм, анафилактический шок, мультиформная эритема или синдром Стивенса Джона. Кроме того, сообщалось об артралгии, миалгии и лихорадке вместе с высыпаниями и другими симптомами, свидетельствующими о реакции гиперчувствительности замедленного типа (см. раздел «Побочные реакции»). У большинства пациентов после прекращения приема бупропиона и начала лечения антигистаминными

препаратами или кортикостероидами симптомы уменьшались и постепенно исчезали.

### Кардиоваскулярные нарушения

Доступны только ограниченные клинические данные по лечению депрессии бупропионом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При лечении этой группы пациентов следует соблюдать осторожность. Однако в исследованиях по отказу от курения бупропион обычно хорошо переносился пациентами с ишемической сердечно-сосудистой патологией.

### Артериальное давление

В исследованиях пациентов без депрессии с артериальной гипертензией I-й степени, применявших бупропион, не было выявлено значительного повышения АД. Однако в клинической практике у пациентов, получавших бупропион, наблюдалась артериальная гипертензия, которая в некоторых случаях была тяжелой (см. раздел «Побочные реакции») и требовала неотложного лечения. Это наблюдалось как у пациентов с предварительными признаками артериальной гипертензии, так и у пациентов без предварительных признаков артериальной гипертензии.

Базовый уровень АД должен быть установлен при начальном обследовании пациентов и должен регулярно контролироваться, особенно у пациентов с артериальной гипертензией. Следует учитывать возможность прекращения приема лекарственного средства Бупринол, если наблюдается клинически значимое повышение АД.

Одновременное применение бупропиона с никотиновыми пластырями может привести к повышению АД.

### Синдром Бругада

Бупропион может выявлять синдром Бругада, редкое наследственное заболевание натриевого канала сердца с характерными изменениями ЭКГ (блокада правой ножки пучка Гиса и подъем сегмента ST в правых прекардиальных отведениях), что может привести к остановке сердца или внезапной смерти.

### Особые группы пациентов

#### Пациенты педиатрической популяции

Лечение антидепрессантами детей и подростков с серьезными депрессивными расстройствами и другими психическими заболеваниями связано с повышенным

риском суицидальных мыслей и поведения.

#### Пациенты с нарушениями функции печени

Бупропион метаболизируется в печени к активным метаболитам с последующим метаболизмом. Не наблюдалось статистически значимых различий между фармакокинетикой бупропиона у пациентов с циррозом печени легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев. Уровень бупропиона в плазме крови больше отличался у отдельных пациентов, поэтому лекарственное средство Бупринол следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (см. Способ применения и дозы).

У всех пациентов с нарушениями функции печени следует регулярно наблюдать за возможным проявлением побочных реакций (например, бессонница, сухость во рту, судороги), что может указывать на повышенный уровень бупропиона или его метаболитов.

#### Пациенты с нарушениями функции почек

Бупропион выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов. Поэтому бупропион и его активные метаболиты могут накапливаться в большей степени, чем обычно у пациентов с нарушением функции почек. У всех пациентов необходимо тщательно контролировать возможные побочные реакции (например, бессонница, сухость во рту, судороги), что может свидетельствовать о высоком уровне действующего вещества (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Пациенты пожилого возраста

Эффективность бупропиона у пациентов пожилого возраста неоднозначна. В клинических исследованиях пациенты пожилого возраста придерживались той же схемы лечения, что и взрослые пациенты, однако нельзя исключить более высокую чувствительность у некоторых пациентов пожилого возраста.

#### Воздействие на анализ мочи

Поскольку бупропион имеет химическую структуру, подобную структуре амфетамина, он влияет на метод анализа, используемый в некоторых экспресс-тестах мочи. Это может привести к ложноположительным результатам, особенно в отношении амфетаминов. Положительный результат обычно следует подтверждать более точными методами.

#### Неправильный путь ввода

Лекарственное средство Бупринол предназначено только для перорального применения. Зафиксированы случаи вдыхания измельченных таблеток или введение инъекции растворенного бупропиона, что может привести к более быстрому высвобождению, более быстрому всасыванию и потенциальной передозировке. Сообщалось об эпилептических приступах и/или летальных исходах при интраназальном или парентеральном введении бупропиона.

### Серотониновый синдром

В послерегистрационный период сообщалось о случаях потенциально опасного для жизни серотонинового синдрома при одновременном применении бупропиона и серотонинергических лекарственных средств, таких как СИЗОС или СИЗСИН (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если сопутствующее лечение другими серотонинергическими веществами клинически обосновано, рекомендуется тщательно наблюдать за пациентом, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Серотониновый синдром может включать изменения в психическом статусе (например, возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативную нестабильность (например, тахикардия, колебания АД, гипертермия), нервно-мышечные нарушения (например, гиперрефлексия, нарушения координации, ригидность) и/или желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота, рвота, диарея). При подозрении на серотониновый синдром следует учитывать возможность уменьшения дозы или прекращения лечения в зависимости от тяжести симптомов.

Применение в период беременности или кормления грудью.

### Беременность

Некоторые эпидемиологические исследования результатов беременности после применения бупропиона беременными женщинами в I триместре беременности показали связь с повышенным риском некоторых врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы, в частности, дефектов межжелудочковой перегородки и дефектов выносящего тракта левого желудочка сердца. Однако эти результаты не согласовываются между собой в разных исследованиях.

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное влияние на репродуктивную токсичность. Бупринол не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует лечения бупропионом и нет альтернативных методов лечения.

### Период кормления грудью

Бупропион и его метаболиты выводятся в грудное молоко. Решение о прекращении грудного кормления или отмене терапии бупропионом следует принимать с учетом пользы грудного кормления для новорожденного/младенца и пользы от терапии бупропионом для матери.

### Фертильность

Данные о влиянии бупропиона на фертильность человека отсутствуют. Исследования токсического воздействия на репродуктивную функцию, проведенные на крысах, не подтвердили негативное влияние на фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Как и другие лекарственные средства, влияющие на ЦНС, бупропион может влиять на способность выполнять задачи, требующие повышенного внимания и координации движений. Поэтому пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами, пока они не будут уверены, что лекарственное средство Бупринол не влияет на их внимание и координацию движений.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

#### Взрослые

Рекомендуемая начальная дозировка составляет 150 мг 1 раз в сутки. В клинических исследованиях не была установлена оптимальная доза. Если после 4 недель лечения 150 мг лекарственного средства Бупринол улучшения не наблюдается, дозу можно увеличить до 300 мг при приеме 1 раз в сутки. Между последовательными приемами препарата должен быть интервал не менее 24 часов.

Начало бупропиона было отмечено через 14 дней после начала терапии. Как и в случае со всеми другими антидепрессантами, полный антидепрессивный эффект лекарственного средства Бупринол проявляется только через несколько недель лечения.

Пациенты с депрессией должны получать лечение в течение достаточного периода времени, по крайней мере, 6 месяцев, чтобы убедиться, что симптомы у них уже не проявляются.

Бессонница является частой побочной реакцией, носящей временный характер. Случаи бессонницы можно снизить, избегая приема препарата перед сном (при условии, что между приемами препарата должен быть интервал не менее 24 часов).

Переход пациентов, принимающих таблетки бупропиона с пролонгированным действием для лечения депрессии

При переходе пациентов с приема таблеток пролонгированного высвобождения бупропиона 2 раза в сутки на лекарственное средство Бупринол следует по возможности назначать одну и ту же общую суточную дозу.

Пациенты педиатрической популяции

Лекарственное средство Бупринол не показано для применения детям или подросткам до 18 лет (см. раздел «Особенности применения»). Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Бупринол для пациентов младше 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

Препарат показал неоднозначную эффективность у пациентов пожилого возраста. В клиническом исследовании пациенты пожилого возраста соблюдали тот же режим дозирования, что и взрослые пациенты. Нельзя исключать большей чувствительности у некоторых пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени следует с осторожностью применять лекарственное средство Бупринол (см. раздел «Особенности применения»).

В связи с повышенной вариабельностью фармакокинетики у пациентов с легким и средним нарушением функции печени рекомендуемая доза для этих пациентов составляет 150 мг 1 раз в сутки.

Пациенты с нарушениями функции почек

Рекомендуемая доза для пациентов с нарушениями почек составляет 150 мг 1 раз в сутки, поскольку бупропион и его активные метаболиты могут накапливаться у таких пациентов в большей степени, чем обычно (см. раздел «Особенности применения»).

Способ применения

Таблетки нужно проглатывать целиком. Таблетки не следует разрезать, измельчать или жевать, поскольку это может привести к повышенному риску побочных реакций, включая судороги.

Бупринол можно принимать независимо от еды.

### Прекращение лечения

Хотя симптомы отмены, которые регистрировались спонтанно, а не систематически, не наблюдались в клинических исследованиях бупропиона, можно рассматривать возможность постепенной отмены. Бупропион избирательно ингибирует нейронный обратный захват катехоламинов. Потому нельзя исключать симптомы отмены.

Дети.

Лекарственное средство Бупринол не показано для применения детям или подросткам до 18 лет (см. раздел «Особенности применения»). Безопасность и эффективность бупропиона у пациентов младше 18 лет не установлены.

### **Передозировка**

Сообщалось о приеме повышенных доз, превышающих максимальную терапевтическую дозу в 10 раз. Дополнительно к событиям, о которых сообщали как о побочных реакциях, передозировка привела к появлению таких симптомов как сонливость, потеря сознания и/или к таким изменениям в электрокардиограмме (ЭКГ), как нарушение проведения импульсов (включая удлинение интервала QRS), аритмия и тахикардия. Также сообщалось о удлинении интервала QT, но обычно оно наблюдалось в сочетании с удлинением интервала QRS и увеличением частоты сердечных сокращений.

Хотя большинство пациентов выздоравливали без осложнений, редко сообщали о летальном исходе, связанном с применением бупропиона, который наблюдался у пациентов, принимавших высокие дозы.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется госпитализация. Следует также контролировать ЭКГ и жизненно важные показатели. Необходимо обеспечить достаточную проходимость дыхательных путей, насыщение кислородом и вентиляцию. Рекомендуется использовать активированный уголь.

Специфический антидот бупропиона неизвестен. Последующий уход за пациентом должен осуществляться в соответствии с клиническими показаниями.

### **Побочные эффекты**

Ниже приведены побочные реакции, выявленные в рамках клинического опыта, классифицируемые в зависимости от частоты проявлений и классов систем органов. Побочные реакции классифицированы по частоте и по условным классам: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна

Анемия, лейкопения и тромбоцитопения

Часто

Реакции повышенной чувствительности (гиперчувствительность), такие как крапивница.

Со стороны иммунной системы\*

Очень редко

Более тяжелые реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, одышку/бронхоспазм и анафилактический шок.

Сообщалось об артралгии, миалгии и лихорадке вместе с наличием высыпаний и другими симптомами, свидетельствующими о реакции гиперчувствительности замедленного типа. Эти симптомы могут напоминать сывороточную болезнь.

Часто

Анорексия

Нечасто

Снижение массы тела

Нарушения метаболизма и пищеварения

Очень редко

Нарушение гликемии

Частота неизвестна

Гипонатриемия

	Очень часто	Бессонница (см. раздел «Способ применения и дозы»)
	Часто	Ажитация, чувство страха
Со стороны психики	Нечасто	Депрессия (см. раздел «Особенности применения»), спутанность сознания
	Очень редко	Агрессия, враждебное поведение, раздражительность, чувство беспокойства, галлюцинации, необычные сновидения, включая ночные ужасы, деперсонализация, бред, параноидальные мысли
	Частота неизвестна	Суицидальные мысли и суицидальное поведение***, психоз
	Очень часто	Головная боль
Со стороны нервной системы	Часто	Тремор, головокружение, нарушение вкуса
	Нечасто	Нарушение концентрации внимания
	Редко	Судороги (см. пункт ниже)**
	Очень редко	Дистония, атаксия, паркинсонизм, нарушение координации, нарушение памяти, парестезия, синкопе
	Частота неизвестна	Серотониновый синдром****

Со стороны органов зрения	Часто	Нарушение зрения
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Часто	Шум в ушах
	Нечасто	Тахикардия
Со стороны сердца	Очень редко	Учащенное сердцебиение
	Часто	Повышение АД (значительное), приливы
Со стороны сосудов	Очень редко	Вазодилатация, ортостатическая гипотензия
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Сухость во рту, желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту и рвоту
	Часто	Боль в животе, запор
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Повышение уровня печеночных ферментов, желтуха, гепатит
		Сыпь, зуд, потливость
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто	
	Очень редко	Мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона, обострение псориаза

Частота неизвестна	Обострение системной красной волчанки, кожная красная волчанка.	
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Очень редко	Подергивание мышц
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Изменение частоты мочеиспускания и/или задержка мочи, недержание мочи
Общие расстройства и реакция в месте применения	Часто	Лихорадка, боль в груди, астения

\*Гиперчувствительность может проявляться в виде кожных реакций. См. «Расстройства со стороны иммунной системы» и «Расстройства со стороны кожи и подкожной клетчатки».

\*\*Частота возникновения судорог составляет примерно 0,1% (1/1000). Самый распространенный тип судорог – генерализованные тонико-клонические судорожные приступы. Этот тип судорог может в некоторых случаях привести к постиктальной спутанности сознания или ухудшению памяти (см. раздел «Особенности применения»).

\*\*\*Сообщалось о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения во время лечения бупропионом или вскоре после окончания лечения (см. раздел «Особенности применения»).

\*\*\*\*Серотониновый синдром может возникнуть в результате взаимодействия бупропиона и серотонинергических лекарственных средств, таких как СИЗЗС или СИЗЗСиН (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важно. Это позволяет продолжать контроль за соотношением польза/риск применения лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

### **Срок годности**

3 года. После первого открытия: 3 месяца.

### **Условия хранения**

Нераскрытое лекарственное средство не требует специальных температурных условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги и света. Хранить в недоступном для детей месте.

После первого вскрытия: хранить при температуре не выше 25 °С.

### **Упаковка**

По 30 таблеток с модифицированным высвобождением в пластиковом контейнере; по 1 контейнеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

За рецептом.

### **Производитель**

БАЛКАНФАРМА - ДУПНИЦА АД/BALKANPHARMA - DUPNITSA AD.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

ул. Самоковское Шоссе, 3, Дупница, 2600, Болгария / 3 Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa, 2600, Bulgaria.

### **Заявитель**

ЗАО "Формлига" / UAB "Farmlyga".

Местонахождение заявителя.

ул. Антакально, дом. 48А-304, Вильнюс, Литовская Республика / Antakalnio g.  
48А-304, Vilnius, Республика Литва