

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bupropion Genericon 150 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 150 mg bupropionklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Kremasto bijela do blijedo žuta, okrugla, bikonveksna tableta promjera približno 8,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Bupropion Genericon indiciran je za liječenje velikih depresivnih epizoda.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena početna doza je 150 mg, jednom dnevno. U kliničkim ispitivanjima nije ustanovljena optimalna doza. Ako se nakon 4 tjedna liječenja dozom od 150 mg dnevno ne primjećuje poboljšanje, doza se može povisiti na 300 mg jednom dnevno. Razmak između dvije doze mora biti najmanje 24 sata.

Nastup djelovanja bupropiona zabilježen je 14 dana nakon početka terapije. Kao i kod svih antidepresiva, potpuni antidepresivni učinak lijeka Bupropion Genericon možda će se uočiti tek nakon nekoliko tjedana liječenja.

Bolesnike s depresijom mora se liječiti tijekom razdoblja od najmanje 6 mjeseci kako bi bili sigurni da više nemaju simptoma.

Nesanica je vrlo čest štetni događaj koji je često prolazan. Nesanica se može smanjiti ako se izbjegava uzimanje lijeka prije spavanja (pod uvjetom da je prošlo najmanje 24 sata između doza).

Prelazak bolesnika s bupropion tableta dva puta dnevno

Kad bolesnici prelaze s bupropion tableta dva puta dnevno na Bupropion Genericon tablete, mora se dati ista ukupna dnevna doza, kad je to moguće.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Bupropion Genericon nije indiciran za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.4). Sigurnost i djelotvornost bupropiona u bolesnika mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene.

Starije osobe

Djelotvornost u starijih osoba nije nedvojbeno utvrđena. U kliničkim ispitivanjima starije osobe slijedile su isti režim doziranja kao i odrasli (vidjeti „Odrasli“). Ne može se isključiti veća osjetljivost u nekih starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Bupropion Genericon mora se primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4). Zbog povećane varijabilnosti u farmakokinetici u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem, preporučena doza u tih bolesnika je 150 mg jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučena doza u tih bolesnika je 150 mg jednom dnevno, jer se bupropion i njegovi aktivni metaboliti mogu u takvih bolesnika nakupljati više nego je uobičajeno (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Bupropion Genericon je namijenjen za peroralnu primjenu.

Bupropion Genericon tablete se moraju progutati cijele. Tablete se ne smiju rezati, drobiti niti žvakati, jer to može povećati rizik od štetnih učinaka, uključujući napadaje.

Bupropion Genericon tablete mogu se uzeti s hranom ili bez nje.

Prestanak terapije

Iako u kliničkim ispitivanjima s bupropionom nisu zabilježene reakcije ustezanja (mjerene prema spontano prijavljenim događajima, a ne bodovnim ljestvicama), može se razmotriti razdoblje postupnog smanjenja doze. Bupropion je selektivni inhibitor ponovne pohrane katekolamina u neuronima i ne može se isključiti povratni ('rebound') učinak ili reakcija ustezanja.

4.3. Kontraindikacije

Bupropion Genericon je kontraindiciran u:

- bolesnika koji su preosjetljivi na bupropion ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnika koji uzimaju neki drugi lijek koji sadrži bupropion, jer je incidencija napadaja ovisna o dozi te da bi se izbjeglo predoziranje.
- bolesnika koji trenutno imaju ili su imali napadaje u anamnezi.
- bolesnika koji imaju tumor u središnjem živčanom sustavu.
- bolesnika koji bilo kada tijekom liječenja naglo prestaju uzimati alkohol ili lijekove koji su povezani s rizikom od napadaja prilikom prekida liječenja (osobito benzodiazepine ili lijekove slične benzodiazepinima).
- bolesnika s teškom cirozom jetre.
- bolesnika s trenutnom ili prethodnom dijagnozom bulimije ili anoreksije.
- Istodobna primjena s inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI). Mora proći najmanje 14 dana od prestanka uzimanja ireverzibilnih MAO inhibitora i započinjanja liječenja lijekom Bupropion Genericon. Kod reverzibilnih MAO inhibitora dovoljno je razdoblje od 24 sata.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Napadaji

Ne smije se prekoračiti preporučena doza, jer se uz bupropion veže rizik od napadaja ovisan o dozi. Ukupna incidencija napadaja s bupropion tabletama s prilagođenim oslobađanjem zabilježena u kliničkim ispitivanjima pri dozama do 450 mg dnevno bila je oko 0,1%.

Postoji povećani rizik od napadaja ako su prisutni predisponirajući čimbenici rizika koji snižavaju prag napadaja. Stoga se bupropion mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji imaju jedan ili više stanja koji predisponiraju nižem pragu napadaja.

U svakog bolesnika moraju se procijeniti predisponirajući čimbenici rizika koji uključuju:

- istodobnu primjenu drugih lijekova za koje se zna da snižavaju prag napadaja (npr. antipsihotici, antidepresivi, antimalarici, tramadol, teofilin, sistemski steroidi, kinoloni i antihistaminici sa sedacijskim djelovanjem)
- zlouporaba alkohola (vidjeti također dio 4.3)
- traumu glave u anamnezi
- dijabetes koji se liječi hipoglikemicima ili inzulinom
- uporabu stimulansa ili anoreksika

Liječenje lijekom Bupropion Genericon mora se prekinuti i ne započinjati ponovno u bolesnika koji tijekom liječenja dobiju napadaje.

Interakcije (vidjeti dio 4.5)

Uslijed farmakokinetičkih interakcija mogu se promijeniti plazmatske razine bupropiona ili njegovih metabolita, što može povećati mogućnost nastupa nuspojava (npr. suha usta, nesanica, napadaji). Stoga je nužan oprez kada se bupropion primjenjuje istodobno s lijekovima koji mogu inducirati ili inhibirati metabolizam bupropiona.

Bupropion inhibira metabolizam posredovan citokromom P450 2D6. Preporučuje se oprez kad se istodobno primjenjuju lijekovi koji se metaboliziraju putem tog enzima.

U literaturi je pokazano da lijekovi koji inhibiraju CYP2D6 mogu dovesti do sniženih koncentracija endoksifena koji je aktivni metabolit tamoksifena. Stoga se uporaba bupropiona, koji je inhibitor CYP2D6, kad god je to moguće, mora izbjegavati tijekom liječenja tamoksifenom (vidjeti dio 4.5).

Neuropsihijatrijski simptomi

Samoubojstvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaji povezani sa samoubojstvom). Taj rizik traje sve dok ne dođe do značajne remisije. Budući da poboljšanje možda neće nastupiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili dulje, bolesnike se mora pažljivo pratiti sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Opće kliničko iskustvo ukazuje da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim stadijima oporavka.

Poznato je da bolesnici s anamnezom događaja vezanih uz suicid ili oni koji pokazuju značajan stupanj suicidalnih ideja prije početka liječenja, imaju povećan rizik od suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva i mora ih se pažljivo pratiti tijekom liječenja.

Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povišen rizik od suicidalnog ponašanja u skupini bolesnika mlađih od 25 godina koji su uzimali antidepresive u usporedbi s placebom.

Tijekom terapije mora se pažljivo nadgledati bolesnike, osobito one s povećanim rizikom i u ranoj fazi liječenja i nakon promjena doze. Bolesnici (i osobe koje za njih skrbe) moraju se upozoriti da je potrebno pratiti pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promjena u ponašanju te odmah zatražiti savjet liječnika ako se takvi simptomi pojave.

Mora se znati da pojava nekih neuropsihijatrijskih simptoma može biti povezana ili s osnovnom bolešću ili s terapijom lijekovima (vidjeti „Neuropsihijatrijski simptomi uključujući maniju i bipolarni poremećaj“ niže; vidjeti dio 4.8).

Mora se razmotriti promjena terapijskog režima, uključujući i mogućnost ukidanja lijeka, u bolesnika u kojih se pojave suicidalne ideje/ponašanja, osobito ako su ti simptomi teški, nastupe naglo ili nisu bili dio bolesnikovih postojećih simptoma.

Neuropsihijatrijski simptomi uključujući maniju i bipolarni poremećaj

Zabilježeni su neuropsihijatrijski simptomi (vidjeti dio 4.8). Uočena je posebice psihotična i manična simptomatologija, pretežno u bolesnika s poznatom anamnezom psihičke bolesti. Osim toga, velika depresivna epizoda može biti početna slika bipolarnog poremećaja. Općenito se vjeruje (iako nije ustanovljeno u kontroliranim ispitivanjima) da liječenje takve epizode samo antidepresivom može povećati vjerojatnost precipitacije mješovite/manične epizode u bolesnika s rizikom od bipolarnog poremećaja. Ograničeni klinički podaci o primjeni bupropiona u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u bolesnika s anamnezom bipolarnog poremećaja ukazuju na nisku stopu prijelaza u maniju. Prije započinjanja liječenja antidepresivom, bolesnike se mora na odgovarajući način procijeniti kako bi se odredilo imaju li rizik od bipolarnog poremećaja; takva procjena mora obuhvatiti detaljnu psihijatrijsku anamnezu, uključujući obiteljsku anamnezu suicida, bipolarnog poremećaja i depresije.

Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju na potencijal za zloupotrebu. Međutim, ispitivanja mogućnosti zloupotrebe u ljudi, kao i veliko kliničko iskustvo, pokazuju da bupropion ima mali potencijal za zloupotrebu.

Kliničko iskustvo s bupropionom u bolesnika koji primaju elektrokonvulzivnu terapiju (EKT) je ograničeno. Nužan je oprez u bolesnika koji primaju elektrokonvulzivnu terapiju istodobno s liječenjem bupropionom.

Preosjetljivost

Liječenje lijekom Bupropion Genericon mora se odmah prekinuti ako bolesnik razvije reakcije preosjetljivosti tijekom liječenja. Liječnici moraju znati da se simptomi mogu pojačati ili ponovno pojaviti nakon ukidanja lijeka Bupropion Genericon i moraju osigurati primjenu dovoljno dugog simptomatskog liječenja (najmanje tjedan dana). Tipični simptomi uključuju kožni osip, pruritus, urtikariju ili bol u prsištu, ali teže reakcije mogu uključivati angioedem, dispneju/bronhospazam, anafilaktički šok, erythema multiforme ili Stevens-Johnsonov sindrom. Također su zabilježeni artralgija, mialgija i vrućica povezani s osipom i drugim simptomima koji ukazuju na kasnu preosjetljivost (vidjeti dio 4.8). U većine bolesnika, simptomi se poboljšavaju nakon prekida liječenja bupropionom i započinjanja liječenja antihistaminicima ili kortikosteroidima te se vremenom povlače.

Kardiovaskularna bolest

Kliničko iskustvo primjene bupropiona za liječenje depresije u bolesnika s kardiovaskularnom bolesti je ograničeno. Oprez je nužan ako se bupropion primjenjuje u tih bolesnika. Međutim, bupropion se općenito dobro podnosi u ispitivanjima odvikavanja od pušenja u bolesnika s ishemijskom kardiovaskularnom bolešću (vidjeti dio 5.1).

Krvni tlak

Bupropion ne uzrokuje značajna povišenja krvnog tlaka u bolesnika s prvim stadijem hipertenzije koji nemaju depresiju. Međutim, u kliničkoj praksi je u bolesnika koji su primali bupropion zabilježena hipertenzija koja u nekim slučajevima može biti teška (vidjeti dio 4.8) i zahtijevati akutno liječenje. Ovo je zabilježeno i u bolesnika s postojećom hipertenzijom kao i u onih koji prije nisu imali hipertenziju.

Na početku liječenja mora se utvrditi početna vrijednost krvnog tlaka te ga kasnije kontrolirati osobito u bolesnika s postojećom hipertenzijom. Ako se uoči klinički značajno povišenje krvnog tlaka, mora se razmotriti prestanak liječenja lijekom Bupropion Genericon.

Istodobna primjena bupropiona i nikotinskog transdermalnog sustava može rezultirati povišenjem krvnog tlaka.

Brugadin sindrom

Bupropion može razotkriti Brugadin sindrom, rijetku nasljednu bolest srčanih natrijevih kanala s karakterističnim promjenama na EKG-u (blok desne grane i elevacija ST segmenta u desnim prekordijalnim odvodima) koja može dovesti do srčanog zastoja ili iznenadne smrti. Preporučuje se postupati uz oprez u bolesnika koji imaju Brugadin sindrom ili pozitivnu obiteljsku anamnezu srčanog zastoja ili iznenadne smrti.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Liječenje antidepresivima povezano je s povećanim rizikom od suicidalnog razmišljanja i ponašanja u djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem i drugim psihijatrijskim poremećajima.

Stariji

Djelotvornost u starijih nije nedvojbeno utvrđena. U kliničkim ispitivanjima, starije osobe slijedile su isti režim doziranja kao i odrasli (vidjeti dio 4.2 „Odrasli“ i 5.2). Ne može se isključiti veća osjetljivost u nekih starijih osoba.

Oštećenje funkcije jetre

Bupropion se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri u aktivne metabolite koji se dalje metaboliziraju. Nisu zabilježene statistički značajne razlike u farmakokinetici bupropiona između zdravih dobrovoljaca i bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre, ali je opažena veća varijabilnost razina bupropiona u plazmi među bolesnicima. Stoga se Bupropion Genericon mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Sve bolesnike s oštećenjem funkcije jetre mora se pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava (npr. nesanica, suha usta, napadaji) koje mogu ukazivati na visoke razine djelatne tvari ili metabolita.

Oštećenje funkcije bubrega

Bupropion se uglavnom izlučuje u urin u obliku metabolita. Stoga se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, bupropion i aktivni metaboliti mogu akumulirati u većoj mjeri nego je uobičajeno. Bolesnike se mora pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava (npr. nesanica, suha usta, napadaji), koje mogu ukazivati na visoke razine lijeka ili metabolita (vidjeti dio 4.2).

Interferencije s pretragama urina

Kako ima kemijsku strukturu sličnu amfetaminu, bupropion interferira s testovima koji se koriste za brzo određivanje lijekova u urinu, što može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima, posebice na amfetamine. Dobiveni pozitivni rezultati obično se moraju potvrditi specifičnijom metodom.

Neprikladni načini primjene

Bupropion Genericon namijenjen je za primjenu samo kroz usta. Prijavljeno je inhaliranje zdrobljenih tableta ili primjena otopljenog bupropiona injekcijom, što može dovesti do brzog oslobađanja, brže apsorpcije i mogućeg predoziranja lijekom. Prijavljeni su napadaji i/ili smrtni slučajevi kada se bupropion primjenjivao intranazalno ili parenteralnom injekcijom.

Serotoninski sindrom

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljen je serotoninski sindrom, stanje koje je potencijalno opasno po život, kada se bupropion primjenjuje istovremeno sa serotonergijskim lijekovima, poput selektivnih

inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRIs) (vidjeti dio 4.5). Ako je kliničko opravdano istodobno liječenje drugim serotonergijskim lijekovima, savjetuje se pažljivi nadzor bolesnika, posebno na početku liječenja i kod povećanja doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardija, nestabilan krvni tlak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordinacija, ukočenost), i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o težini simptoma.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da inhibitori monoaminooksidaze A i B također potiču katekolaminergičke puteve mehanizmom različitim od bupropiona, istodobna primjena bupropiona i inhibitora monoaminooksidaze (MAO) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer je povećana mogućnost od nuspojava uslijed njihove istodobne primjene. Mora proći najmanje 14 dana od prestanka uzimanja ireverzibilnih MAO inhibitora i započinjanja liječenja bupropionom. Kod reverzibilnih MAO inhibitora dovoljno je razdoblje od 24 sata.

Učinak bupropiona na druge lijekove

Iako se ne metaboliziraju putem izoenzima CYP2D6, bupropion i njegov glavni metabolit hidroksibupropion inhibiraju put CYP2D6. Istodobna primjena bupropiona i dezipramina u zdravih dobrovoljaca, za koje je bilo poznato da su vrlo brzi metabolizatori izoenzima CYP2D6, rezultirala je velikim povećanjem (2-5 puta) C_{max} i AUC dezipramina. Inhibicija CYP2D6 trajala je najmanje 7 dana nakon zadnje doze bupropiona.

Istodobna terapija lijekovima uske terapijske širine koji se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6 mora započeti najnižom dozom terapijskog raspona tih lijekova. Takvi lijekovi uključuju određene antidepresive (npr. dezipramin, imipramin), antipsihotike (npr. risperidon, tioridazin), beta blokatore (npr. metoprolol), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI; engl. *Serotonin Selective Reuptake Inhibitors*) i antiaritmike tipa 1C (npr. propafenon, flekainid). Ako se bupropion dodaje u liječenje bolesnicima koji već uzimaju takav lijek, mora se razmotriti potreba za smanjenjem doze prvobitnog lijeka. U tim slučajevima očekivana korist od liječenja bupropionom mora se pažljivo usporediti s mogućim rizicima.

Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni je serotoninski sindrom, stanje koje je potencijalno opasno po život, kada se bupropion primjenjuje istovremeno sa serotonergijskim lijekovima, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRIs) (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji trebaju metaboličku aktivaciju s CYP2D6 kako bi postali učinkoviti (npr. tamoksifen), mogu imati smanjenu djelotvornost prilikom istodobne primjene s inhibitorima CYP2D6 kao što je bupropion (vidjeti dio 4.4).

Iako se citalopram (SSRI) primarno ne metabolizira putem CYP2D6, u jednom ispitivanju je bupropion povećao C_{max} citaloprama za 30%, a AUC citaloprama za 40%.

Istodobna primjena digoksina i bupropiona može sniziti razinu digoksina. Usporedbom različitih ispitivanja, AUC 0-24h digoksina je u zdravih dobrovoljaca bio smanjen, a bubrežni klirens je bio povećan.

Kliničari moraju biti svjesni da se razina digoksina može povisiti nakon prekida primjene bupropiona i da se bolesnici moraju pratiti zbog moguće toksičnosti digoksina.

Učinak drugih lijekova na bupropion

Bupropion se metabolizira u svoj glavni aktivni metabolit hidroksibupropion primarno pomoću citokroma P450 CYP2B6 (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji mogu utjecati na metabolizam bupropiona putem izoenzima CYP2B6 (npr. supstrati CYP2B6: ciklofosfamid, ifosfamid i inhibitori CYP2B6: orfenadrin, tiklopidin, klopidozel) može dovesti do povišenja plazmatskih razina bupropiona i nižih razina aktivnog metabolita hidroksibupropiona. Za sada nisu poznate kliničke posljedice inhibicije metabolizma bupropiona putem enzima CYP2B6 i posljedičnih promjena omjera bupropiona i hidroksibupropiona.

Budući da se bupropion gotovo u potpunosti metabolizira, savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni lijekova koji induciraju (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenz) ili inhibiraju (npr. valproat) metabolizam, jer to može utjecati na njegovu kliničku djelotvornost i sigurnost.

U nizu ispitivanja na zdravim dobrovoljcima, ritonavir (100 mg dva puta dnevno ili 600 mg dva puta dnevno) ili ritonavir 100 mg + lopinavir 400 mg dva puta dnevno smanjili su izloženost bupropionu i njegovim glavnim metabolitima na način ovisan o dozi za približno 20% do 80% (vidjeti dio 5.2). Slično tome, 600 mg efavirenza jednom dnevno tijekom dva tjedna smanjilo je izloženost bupropionu za približno 55% u zdravim dobrovoljcima. Kliničke posljedice smanjene izloženosti su nejasne, ali mogu uključivati smanjenu djelotvornost u liječenju velike depresije. Bolesnici koji uzimaju bilo koji od ovih lijekova s bupropionom mogu trebati povećanu dozu bupropiona, no maksimalna preporučena doza bupropiona ne smije se prekoračiti.

Ostale interakcije

Primjena lijeka bupropion u bolesnika koji istodobno uzimaju levodopu ili amantadin mora se odvijati uz oprez. Ograničeni klinički podaci ukazuju na veću incidenciju nuspojava (npr. mučnina, povraćanje i neuropsihijatrijski događaji – vidjeti dio 4.8) u bolesnika koji istodobno uzimaju bupropion i levodopu ili amantadin.

Iako klinički podaci ne ukazuju na farmakokinetičke interakcije bupropiona i alkohola, rijetko su zabilježeni štetni neuropsihijatrijski događaji ili smanjenje tolerancije na alkohol u bolesnika koji su tijekom liječenja bupropionom uzimali alkohol. Konzumiranje alkohola tijekom liječenja bupropionom mora se izbjegavati ili ograničiti na najmanju moguću mjeru.

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja istodobne primjene bupropiona i benzodiazepina. Na temelju metaboličkih puteva *in vitro*, nema osnova za takvu interakciju. Nakon istodobne primjene bupropiona s diazepamom u zdravim dobrovoljcima, sedacija je bila manja nego kad je diazepam primijenjen samostalno.

Nije provedena sistematična procjena kombinacije bupropiona s antidepresivima (osim dezipramina i citaloprama), benzodiazepinima (osim diazepama) ili neurolepticima. Također je ograničeno kliničko iskustvo s gošpiinom travom.

Istodobna primjena bupropiona i nikotinskog transdermalnog sustava (NTS) može rezultirati povišenjem krvnog tlaka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neka epidemiološka ispitivanja ishoda trudnoće, nakon izloženosti majki bupropionu tijekom prvog tromjesečja, upućuju na povezanost s povećanim rizikom od nastanka određenih kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija osobito ventrikularnog septalnog defekta i defekta izlaznog dijela lijeve klijetke u novorođenčadi. Ovi rezultati nisu konzistentni u svim ispitivanjima. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Bupropion Genericon se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje trudnice ne zahtijeva liječenje bupropionom, a ne postoji zamjensko liječenje.

Dojenje

Bupropion i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li se mora prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od terapije lijekom Bupropion Genericon uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dijete i korist terapije za majku.

Plodnost

Nema podataka o učinku bupropiona na ljudsku plodnost. Ispitivanje reprodukcije na štakorima nije pokazalo smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kao i drugi lijekovi s učinkom na središnji živčani sustav, bupropion može utjecati na sposobnost izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju procjenjivanje te motoričke i kognitivne sposobnosti. Stoga bolesnici moraju biti oprezni prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima dok ne budu sigurni da Bupropion Genericon ne utječe negativno na njihovu sposobnost.

4.8. Nuspojave

Niže navedene nuspojave su zabilježene u kliničkoj primjeni, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i incidenciji pojavljivanja.

Nuspojave su prema učestalosti pojavljivanja razvrstane u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Anemija, leukopenija i trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	Često	Reakcije preosjetljivosti poput urtikarije
	Vrlo rijetko	Teže reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem, dispneju/bronhospazam i anafilaktički šok. Zabilježene su i artralgijska, mialgijska i vrućica uz osip i druge simptome koji ukazuju na odgođenu reakciju preosjetljivosti. Ti simptomi mogu sličiti serumskoj bolesti.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija
	Manje često	Gubitak tjelesne težine
	Vrlo rijetko	Poremećaj razine glukoze u krvi
	Nepoznato	Hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Nesanica (vidjeti dio 4.2)
	Često	Agitacija, anksioznost
	Manje često	Depresija (vidjeti dio 4.4), konfuzija
	Vrlo rijetko	Agresivnost, neprijateljsko raspoloženje, razdražljivost, nemir, halucinacije, abnormalni snovi uključujući noćne more, depersonalizacija, deluzije, paranoidne ideje
	Nepoznato	Suicidalne ideje i suicidalno ponašanje***, psihoza, disfemija, napadaj panike
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Tremor, omaglica, poremećaji osjeta okusa
	Manje često	Poremećaj koncentracije
	Rijetko	Napadaji**
	Vrlo rijetko	Distonija, ataksija, Parkinsonizam, poremećaji koordinacije, poremećaji pamćenja, parestezija, sinkopa
	Nepoznato	Serotoninski sindrom****
Poremećaji oka	Često	Poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta	Često	Tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	Tahikardija
	Vrlo rijetko	Palpitacije
Krvožilni poremećaji	Često	Povišeni krvni tlak (ponekad jako povišen), naleti crvenila
	Vrlo rijetko	Vazodilatacija, posturalna hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Suha usta, gastrointestinalne smetnje uključujući mučninu i povraćanje
	Često	Bol u abdomenu, konstipacija
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Povišene razine jetrenih enzima, žutica, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	Često	Osip, pruritus, znojenje
	Vrlo rijetko	Erythema multiforme, Stevens Johnsonov sindrom, egzacerbacija psorijaze, alopecija
	Nepoznato	Pogoršanje sindroma sistemskog eritemskog lupusa, kožni eritemski lupus, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Trzanje mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Učestalije mokrenje i/ili retencija mokraće, urinarna inkontinencija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Vrućica, bol u prsištu, astenija

* Preosjetljivost se može manifestirati kao kožne reakcije. Vidjeti “Poremećaji imunološkog sustava” i “Poremećaji kože i potkožnog tkiva”.

** Incidencija napadaja iznosi oko 0,1% (1/1000). Najčešći tip napadaja su generalizirani toničko-klonički napadaji, tip napadaja koji u nekim slučajevima može dovesti do postiktalne konfuzije ili poremećaja pamćenja (vidjeti dio 4.4).

*** Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja tijekom terapije bupropionom ili rano nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)

**** Serotoninski sindrom se može pojaviti kao posljedica interakcije između bupropiona i serotonergijskih lijekova poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Zabilježena je akutna ingestija doza više od 10 puta viša od maksimalne terapijske doze. Osim nuspojava opisanih u dijelu Nuspojave, simptomi predoziranja uključivali su omamljenost, gubitak svijesti i/ili promjene EKG-a poput smetnji provodljivosti (uključujući produljenje QRS-kompleksa), aritmije i tahikardije. Zabilježeno je i produljenje QT intervala, ali je ono obično bilo u kombinaciji s produljenjem QRS-kompleksa i ubrzanom srčanom frekvencijom. Iako se većina bolesnika oporavila

bez posljedica, rijetko su zabilježeni smrtni slučajevi povezani s bupropionom u bolesnika koji su progutali velike prekomjerne doze djelatne tvari. Prijavljen je i serotoninski sindrom.

Liječenje

U slučaju predoziranja savjetuje se bolničko liječenje. Moraju se pratiti EKG i vitalni znakovi. Mora se osigurati odgovarajuća prohodnost dišnih puteva, oksigenacija i ventilacija. Preporučuje se uporaba aktivnog ugljena. Nije poznat specifični antidot za bupropion. Daljnje liječenje je potrebno kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06 AX12

Mehanizam djelovanja

Bupropion je selektivni inhibitor ponovne pohrane kateholamina (noradrenalin i dopamin) u neuronima, s minimalnim učinkom na ponovnu pohranu indolamina (serotonin), a koji ne inhibira monoaminooksidazu.

Nije poznat mehanizam djelovanja bupropiona kao antidepresiva. Međutim, pretpostavlja se da je to djelovanje posredovano noradrenergičkim i/ili dopaminergičkim mehanizmima.

Klinička djelotvornost

Antidepresivna aktivnost bupropiona ispitivana je u kliničkom programu u koji je bilo uključeno ukupno 1155 bolesnika s velikom depresijom liječenih bupropion tabletama s prilagođenim oslobađanjem i 1868 bolesnika s velikom depresijom koji su uzimali bupropion tablete s produljenim oslobađanjem. U 7 ispitivanja proučavala se djelotvornost bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem: 3 su provedena u Europskoj uniji pri dozama do maksimalno 300 mg/dan, a 4 ispitivanja su provedena u SAD-u, uz fleksibilni raspon doziranja do maksimalno 450 mg/dan. Dodatno, još se 9 ispitivanja s velikom depresijom s bupropion tabletama s produljenim oslobađanjem smatra potpornim ispitivanjima, na temelju bioekvivalencije bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem (jedanput dnevno) s bupropion tabletama s produljenim oslobađanjem (dvaput dnevno).

Bupropion tablete s prilagođenim oslobađanjem su pokazale statistički značajnu superiornost nad placebo, mjereno poboljšanjem ukupnog rezultata na ljestvici Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) u jednom od dva identična ispitivanja pri rasponu doza od 150-300 mg. Stope odgovora i remisije također su bile statistički značajno veće za bupropion tablete s prilagođenim oslobađanjem u odnosu na placebo. U trećem ispitivanju u starijih bolesnika nije postignuta statistički značajna superiornost u odnosu na placebo za primarni parametar – srednju vrijednost promjene od početnog rezultata na ljestvici MADRS (Last Observation Carried Forward endpoint), iako su statistički značajni učinci zabilježeni u sekundarnoj (Observed Case) analizi.

Značajna korist zabilježena je za primarni ishod u dva od četiri ispitivanja lijeka bupropion s prilagođenim oslobađanjem (350- 400 mg) provedena u SAD-u. Jedno od ta dva pozitivna ispitivanja u bolesnika s velikom depresijom bilo je kontrolirano placebo, a drugo aktivnom kontrolom.

U ispitivanju prevencije recidiva, bolesnici koji su odgovorili na osmotjedno otvoreno akutno liječenje lijekom bupropion tablete s produljenim oslobađanjem (300 mg/dan) randomizirani su u skupinu koja je primala bupropion tablete s produljenim oslobađanjem ili placebo tijekom sljedeća 44 tjedna. Bupropion tablete s produljenim oslobađanjem su pokazale statistički značajnu superiornost u usporedbi s placebo (p < 0,05) za primarnu mjeru ishoda. Incidencija održanja učinka tijekom

dvostruko slijepog razdoblja praćenja u trajanju od 44 tjedna iznosila je 64% za bupropion tablete s produljenim oslobađanjem, a 48% za placebo.

Klinička sigurnost

Udio prospektivno promatranih srčanih malformacija u novorođenčadi kod trudnoća s prenatalnom izloženosti bupropionu tijekom prvog tromjesečja u međunarodnom registru trudnoća bio je 9/675 (1,3%).

Retrospektivno ispitivanje u više od tisuću slučajeva izloženosti bupropionu u prvom tromjesečju nije pokazalo veći udio kongenitalnih malformacija ili kardiovaskularnih malformacija u usporedbi sa drugim antidepresivima.

U retrospektivnoj analizi podataka iz ispitivanja nacionalne prevencije urođenih mana (*“National Birth Defects Prevention Study”*), uočena je statistički značajna povezanost između nastanka defekta izlaznog dijela lijeve klijetke u dojenčadi i uporabe bupropiona u ranoj trudnoći koju su prijavile majke. Nije uočena povezanost između uporabe bupropiona u trudnoći i bilo koje druge vrste srčane mane ili svih kategorija srčanih mana u kombinaciji.

Daljnjom analizom podataka iz ispitivanja *“Slone Epidemiology Center Birth Defects Study”* nije uočen statistički značajan porast nastanka defekta izlaznog dijela lijeve klijetke u novorođenčadi čije su majke koristile bupropion. Međutim, utvrđena je statistički značajna povezanost nastanka ventrikularnog septalnog defekta i uporabe bupropiona tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

U ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima nije uočen klinički značajan učinak bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem (450 mg/dan) na QTcF interval u usporedbi s placebom nakon 14 dana doziranja do stanja dinamičke ravnoteže.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene 300 mg bupropionklorida u obliku tablete s prilagođenim oslobađanjem jedanput dnevno u zdravih dobrovoljaca, maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) od oko 160 nanograma/mililitru zabilježene su nakon otprilike 5 sati. U stanju dinamičke ravnoteže C_{max} hidroksibupropiona je oko 3 puta veći, a AUC vrijednosti oko 14 puta veće od bupropiona. C_{max} treohidrobupropiona u stanju dinamičke ravnoteže sličan je bupropionu, a AUC je oko 5 puta veći, dok su koncentracije eritrohidrobupropiona u plazmi usporedive s koncentracijama bupropiona. Vršne koncentracije hidroksibupropiona u plazmi postižu se nakon 7 sati, a treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona nakon 8 sati. Vrijednosti AUC i C_{max} bupropiona i njegovih aktivnih metabolita hidroksibupropiona i treohidrobupropiona povećavaju se proporcionalno dozi u rasponu doza od 50-200 mg nakon jednokratnog doziranja, a u rasponu od 300-450 mg/dan nakon kroničnog doziranja.

Apsolutna bioraspoloživost bupropiona nije poznata, međutim podaci o urinarnoj ekskreciji pokazuju da se apsorbira najmanje 87% doze bupropiona.

Nema značajnog utjecaja na apsorpciju bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem ako se uzimaju zajedno s hranom.

Distribucija

Bupropion se široko raspodjeljuje uz prividni volumen distribucije od oko 2000 l.

Bupropion, hidroksibupropion i treohidrobupropion umjereno se vežu na proteine plazme (84%, 77%, odnosno 42%).

Bupropion i njegovi aktivni metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da bupropion i njegovi aktivni metaboliti prolaze krvno-moždanu barijeru i placentu. Ispitivanja tomografskom tehnikom *Positron Emission Tomography* u zdravih dobrovoljaca pokazuju

da bupropion prodire u SŽS i da se veže za strijatalne prijenosnike ponovne pohrane dopamina (oko 25% pri dozi od 150 mg dvaput dnevno).

Biotransformacija

Bupropion se u ljudi ekstenzivno metabolizira. Određena su tri farmakološki aktivna metabolita u plazmi: hidroksibupropion i izomeri amino-alkohola, treohidrobupropion i eritrohidrobupropion. Oni mogu biti od kliničkog značaja jer su njihove koncentracije u plazmi jednako visoke ili više od koncentracija bupropiona. Aktivni metaboliti dalje se metaboliziraju u neaktivne metabolite (od kojih neki nisu potpuno opisani, ali mogu uključivati konjugate) i izlučuju u urin.

In vitro ispitivanja ukazuju da se bupropion u svoj glavni aktivni metabolit hidroksibupropion metabolizira primarno putem CYP2B6, dok su CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 manje uključeni. Nasuprot tome, stvaranje treohidrobupropiona uključuje redukciju karbonila, ali ne uključuje izoenzime citokroma P450 (vidjeti dio 4.5).

Potencijal inhibicijskog djelovanja treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona na citokrom P450 nije ispitivan.

I bupropion i hidroksibupropion su inhibitori izoenzima CYP2D6, s vrijednostima K_i od 21, odnosno 13,3 μM (vidjeti dio 4.5).

Pokazalo se da bupropion inducira vlastiti metabolizam u životinja nakon subkronične primjene. U ljudi nema dokaza da bupropion ili hidroksibupropion induciraju enzime ni kod dobrovoljaca niti u bolesnika koji su primali preporučene doze bupropionklorida tijekom 10 do 45 dana.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene 200 mg ^{14}C -bupropiona u ljudi, 87% radioaktivne doze nalazilo se u urinu, odnosno 10% u stolici. Samo 0,5% doze bupropiona izlučeno je nepromijenjeno što odgovara ekstenzivnom metabolizmu bupropiona. Manje od 10% te ^{14}C doze nađeno je u urinu u obliku aktivnih metabolita.

Srednja vrijednost prividnog klirensa nakon peroralne primjene bupropionklorida iznosi oko 200 l/sat, a srednja vrijednost poluvijeka eliminacije bupropiona je oko 20 sati.

Poluvijek eliminacije hidroksibupropiona iznosi oko 20 sati. Poluvijek eliminacije treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona je dulji (37, odnosno 33 sata), a AUC vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže su 8, odnosno 1,6 puta veće nego kod bupropiona. Stanje dinamičke ravnoteže za bupropion i njegove metabolite postiže se unutar 8 dana.

Netopljiva ovojnica tableta s prilagođenim oslobađanjem može ostati netaknuta tijekom prolaska kroz gastrointestinalni trakt i kao takva se može eliminirati u feces.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba pokazala su različite rezultate. Ispitivanje jedne doze pokazalo je da se farmakokinetika bupropiona i njegovih metabolita ne razlikuje u starijih i mlađih odraslih osoba. Drugo farmakokinetičko ispitivanje pojedinačne i višekratnih doza ukazalo je da u starijih osoba može doći do veće akumulacije bupropiona i njegovih metabolita. U kliničkoj primjeni nisu zabilježene razlike u podnošljivosti između starijih i mlađih odraslih bolesnika, ali se ne može isključiti pojačana osjetljivost starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija bupropiona i njegovih glavnih aktivnih metabolita može biti umanjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ograničeni podaci u bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega ili

umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije ukazuju da je bila povećana izloženost bupropionu i/ili njegovim metabolitima (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika bupropiona i njegovih aktivnih metabolita nije se statistički značajno razlikovala u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, iako su zabilježene veće individualne razlike (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s teškom cirozom jetre, C_{max} i AUC bupropiona bili su znatno viši (srednja vrijednost razlike iznosila je 70%, odnosno trostruko) i više su varirali u usporedbi s vrijednostima u zdravim dobrovoljacima; srednja vrijednost poluvijeka bila je također dulja (za oko 40%). Srednja vrijednost C_{max} hidroksibupropiona bila je niža (za oko 70%), a srednja vrijednost AUC uglavnom viša (za oko 30%), medijan T_{max} nastupao je kasnije (za oko 20 sati), a srednja vrijednost poluvijeka bila je dulja (oko 4 puta) nego u zdravim dobrovoljacima. Kod treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona srednja vrijednost C_{max} uglavnom je bila niža (za oko 30%), srednja vrijednost AUC uglavnom viša (za oko 50%), medijan T_{max} nastupao je kasnije (za oko 20 sati), a srednja vrijednost poluvijeka bila je dulja (oko 2 puta) nego u zdravim dobrovoljacima (vidjeti dio 4.3).

In-vitro oslobađanje bupropiona s alkoholom

In-vitro ispitivanja su pokazala da se uz visoke koncentracije alkohola (do 40%) bupropion oslobađa znatno brže iz oblika s prilagođenim oslobađanjem (do 20% se oslobodi nakon 2 sata) (vidjeti dio 4.5).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora nisu pokazala štetne učinke na plodnost, trudnoću i fetalni razvoj pri izloženostima sličnim onima dobivenim uz maksimalne preporučene doze za ljude (na temelju sustavnih podataka o izloženosti). Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u kunića liječenih dozama do 7 puta višim od maksimalno preporučenih doza u ljudi, na temelju izračuna mg/m^2 (sustavni podaci o izloženosti nisu dostupni) pokazala su blagi porast skeletnih varijacija (povećana incidencija zajedničke anatomske varijacije akcesornog torakalnog rebra i odgođenog okoštavanja falangi). Nadalje, pri dozama toksičnim za majku, prijavljeno je smanjenje težine fetusa kunića.

U ispitivanjima na životinjama doze bupropiona nekoliko puta veće od terapijskih doza za ljude uzrokovale su, između ostalog, sljedeće simptome povezane s dozom: ataksiju i konvulzije u štakora, opću slabost, drhtanje i emezu u pasa te povećanu smrtnost u obje vrste. Zbog indukcije enzima u životinja, ali ne i u ljudi, sistemska izloženost u životinja bila je slična sistemske izloženosti zabilježenoj u ljudi pri maksimalnim preporučenim dozama.

U ispitivanjima na životinjama opažene su promjene na jetri, ali one odražavaju djelovanje induktora jetrenih enzima. Pri preporučenim dozama u ljudi bupropion ne inducira vlastiti metabolizam. To ukazuje na to da nalazi jetrenih proba u laboratorijskih životinja imaju samo ograničenu važnost u evaluaciji i procjeni rizika bupropiona.

Podaci o genotoksičnosti ukazuju da je bupropion slabo mutagen kod bakterija, ali da nije mutagen za sisavce te stoga ne treba izazivati zabrinutost kao humani genotoksični agens. Ispitivanja na miševima i štakorima potvrđuju da nema karcinogenog učinka u tih vrsta životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Hidroksipropilceluloza

Silicifirana mikrokristalična celuloza

Stearatna kiselina

Magnezijev stearat

Prva ovojnica:

Etilceluloza

Hidroksipropilceluloza

Titanijev dioksid (E171)

Trietilcitrat

Druga ovojnica:

Metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer

Trietilcitrat

Talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperature uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakirane u spremnik (HPDE) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu (PP).

Spremnik s tabletama sadrži kapsulu sa sredstvom za sušenje, kombinacijom silikagela i aktivnog ugljena.

Veličine pakiranja

Bočice sa: 7, 30, 60 i 90 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

Hafnerstrasse 211

8054 Graz

Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-109889434

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. studeni 2019.

Datum obnove odobrenja: 09. srpnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. studenoga 2025.