CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WELLBUTRIN XR, 300 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 300 mg chlorowodorku bupropionu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Kremowo-białe do jasnożółtych, okrągłe tabletki z czarnym nadrukiem „GS5YZ" na jednej stronie, druga strona gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

WELLBUTRIN XR jest wskazany w leczeniu duzych epizodów depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu WELLBUTRIN XR należy połykać w całości. Tabletek nie należy rozkruszać ani żuć, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym napadów drgawkowych.

Tabletki produktu WELLBUTRIN XR mogą być przyjmowane z jedzeniem, lub bez jedzenia.

Stosowanie u dorosłych

Zalecaną dawką początkową jest 150 mg podawane jeden raz na dobę. Optymalna dawka nie została ustalona w badaniach klinicznych. Jeżeli po 4 tygodniach leczenia dawką 150 mg nie jest widoczna poprawa, dawka może być zwiększona do 300 mg podawanych raz na dobę. Pomiędzy kolejnymi dawkami powinna być zachowana przerwa 24 godziny.

Działanie produktu WELLBUTRIN XR było obserwowane po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, pełne działanie przeciwdepresyjne produktu WELLBUTRIN XR może nie być zauważalne, aż do kilku tygodni leczenia.

Pacjentów z depresją należy leczyć przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że nie występują już u nich objawy choroby.

Do bardzo częstych objawów niepożądanych należy bezsenność, która najczęściej jest przemijająca. Występowanie bezsenności może być zmniejszone przez unikanie podawania produktu przed zaśnięciem (należy pamiętać o co najmniej 24 godzinnej przerwie między dawkami).

- **Zmiana leczenia u pacjentów stosujących tabletki WELLBUTRIN SR**

Podczas zmiany leczenia u pacjentów stosujących bupropion w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu na tabletki WELLBUTRIN XR należy stosować taką samą całkowitą dawkę dobową, jeżeli jest to możliwe.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Skuteczność stosowania u pacjentów w podeszłym wieku nie została jednoznacznie określona. W badaniu klinicznym stosowano taką samą dawkę, jak u dorosłych pacjentów (patrz: Stosowanie u dorosłych). Nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu WELLBUTRIN XR pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Z powodu większego zróżnicowania farmakokinetyki leku u pacjentów z małymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecaną dawką u takich pacjentów jest 150 mg raz na dobę.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

Przerwanie leczenia

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

4.3 Przeciwwskazania

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na bupropion lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze zawierające bupropion, ponieważ wystąpienie napadów drgawkowych jest zależne od dawki oraz aby uniknąć przedawkowania.

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów z aktualnie występującymi napadami drgawkowymi, a także w wywiadzie.

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów ze zdiagnozowanymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego.

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy kiedykolwiek w trakcie leczenia nagle odstawiają alkohol lub inne leki, których odstawienie związane jest z ryzykiem wystąpienia napadu drgawkowego (szczególnie benzodiazepiny i środki o działaniu podobnym do benzodiazepin).

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką marskością wątroby.

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznaną aktualnie lub w przeszłości bulimią lub jadłowstrętem psychicznym.

WELLBUTRIN XR jest przeciwwskazany u pacjentów równocześnie leczonych inhibitorami MAO.

WELLBUTRIN XR może być stosowany nie wcześniej, niż po 14 dniach od zakończenia leczenia nieodwracalnymi inhibitorami MAO. W przypadku odwracalnych inhibitorów MAO wystarczający jest okres 24 godzin.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady drgawkowe

Nie należy stosować większych dawek bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, niż zalecane, ponieważ stosowanie bupropionu jest związane z możliwością wystąpienia napadu drgawkowego, który jest zależny od dawki. Częstość występowania napadów drgawkowych w badaniach klinicznych podczas stosowania dawek do 450 mg/dobę wynosiła około 0,1%.

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

Wszyscy pacjenci powinni być ocenieni, czy występują u nich czynniki predysponujące, takie jak:

- równoczesne stosowanie innych leków obniżających próg pobudliwości drgawkowej (np. leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne, przeciwmalaryczne, tramadol, teofilina, steroidy działające ogólnoustrojowo, chinolony i leki przeciwhistaminowe działające uspokajająco),
- uzależnienie od alkoholu (patrz również punkt 4.3),
- uraz głowy w wywiadzie,
- cukrzyca leczona lekami hipoglikemizującymi lub insuliną,
- stosowanie leków stymulujących lub zmniejszających apetyt.

Leczenie produktem WELLBUTRIN XR powinno być przerwane i nie jest zalecane u pacjentów, u których w trakcie terapii wystąpiły napady drgawkowe.

Interakcje (patrz punkt 4.5)

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

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

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

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

Neuropsychiatria

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). To ryzyko utrzymuje się, dopóki nie wystąpi wyraźna remisja. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych lub następnych tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą aż do czasu, kiedy wystąpi

poprawa. Doświadczenie kliniczne wykazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ci, którzy przed rozpoczęciem terapii wykazywali znacznego stopnia nasilenie myśli samobójczych, są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu do placebo.

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

Wystąpienie niektórych objawów neuropsychiatrycznych może być uzależnione albo od stanu choroby podstawowej, lub od stosowanego leczenia (patrz poniżej: Objawy neuropsychiatryczne włączając manię i chorobę dwubiegunową; patrz również punkt 4.8).

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

Objawy neuropsychiatryczne włączając manię i chorobę afektywną dwubiegunową

Zgłaszano objawy neuropsychiatryczne (patrz punkt 4.8). W szczególności obserwowano objawy psychotyczne i maniakalne, głównie u pacjentów z chorobą psychiczną w wywiadzie. Dodatkowo ciężkie epizody depresji mogą być początkowym objawem zaburzeń dwubiegunowych. Panuje ogólne przekonanie (choć nie uzyskane w kontrolowanych badaniach), że leczenie takiego epizodu samym lekiem przeciwdepresyjnym może zwiększyć prawdopodobieństwo wywołania mieszanego/ maniakalnego epizodu u pacjentów z ryzykiem zaburzeń dwubiegunowych. Ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania bupropionu w skojarzeniu ze stabilizatorami nastroju u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi w wywiadzie sugeruje małą częstość przejścia w manię. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem przeciwdepresyjnym pacjenci powinni być odpowiednio zbadani w celu określenia ryzyka wystąpienia zaburzeń dwubiegunowych; takie badanie powinno zawierać zebranie szczegółowego wywiadu psychiatrycznego, w tym wywiad rodzinny dotyczący samobójstw, zaburzeń dwubiegunowych i depresji.

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

Kliniczne doświadczenie z bupropionem u pacjentów poddawanych leczeniu elektrowstrząsami jest ograniczone. Należy wykazać ostrożność podczas stosowania leczenia elektrowstrząsami u pacjentów równocześnie leczonych bupropionem.

Nadwrażliwość

Leczenie produktem WELLBUTRIN XR należy niezwłocznie przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpiły objawy nadwrażliwości podczas przyjmowania leku. Należy pamiętać, że objawy mogą rozwijać się lub nawracać również po zaprzestaniu stosowania produktu WELLBUTRIN XR, jak również o konieczności odpowiedniego leczenia objawowego przez odpowiednio długi czas (co najmniej jeden tydzień). Objawy typowe obejmują wysypkę skórną, świąd, pokrzywkę lub ból w klatce piersiowej,

bardziej nasilone reakcje mogą obejmować obrzęk naczynioruchowy, duszność/skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny, rumień wielopostaciowy lub zespół Stevensa-Johnsona. Ból stawów, ból mięśni i gorączka były również zgłaszane w połączeniu z wysypką i innymi objawami wskazującymi na opóźnioną nadwrażliwość (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów objawy ulegały złagodzeniu po przerwaniu leczenia bupropionem i rozpoczęciu leczenia kortykosteroidami lub lekami przeciwhistaminowymi, po czym z czasem ustępowały.

Choroby sercowo-naczyniowe

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

Ciśnienie tętnicze

Wykazano, że bupropion nie zwiększa znacząco ciśnienia tętniczego u pacjentów bez depresji, w pierwszym stadium nadciśnienia tętniczego. Jednakże, w praktyce klinicznej nadciśnienie, które w pewnych przypadkach może być ciężkie (patrz punkt 4.8) i wymaga intensywnego leczenia, było zgłaszane u pacjentów przyjmujących bupropion. Te obserwacje były dokonane u pacjentów z wcześniej obecnym nadciśnieniem tętniczym oraz u pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie.

Wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego powinny zostać określone podczas rozpoczynania leczenia wraz z późniejszym monitorowaniem ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącym nadciśnieniem. Należy rozważyć zakończenie leczenia produktem WELLBUTRIN XR, jeżeli stwierdza się klinicznie istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego.

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

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (< 18 lat) - leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest związane z ryzykiem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży z ciężkim epizodem depresji i innymi zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby - bupropion jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do aktywnych metabolitów, które dalej są metabolizowane. Nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w farmakokinetyce bupropionu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby w porównaniu do zdrowych ochotników, ale stężenie bupropionu w surowicy było bardzo zróżnicowane u poszczególnych pacjentów. Dlatego produkt WELLBUTRIN XR należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Wszyscy pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być ściśle kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych (np. bezsenność, suchość w jamie ustnej, drgawki), które mogą wskazywać na wysokie stężenie leku lub jego metabolitów.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz inne rodzaje interakcji

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

Wpływ bupropionu na inne leki:

Pomimo że bupropion i jego główny metabolit hydroksybupropion nie są metabolizowane za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, to hamują szlak metaboliczny z udziałem CYP2D6. Równoczesne stosowanie chlorowodorku bupropionu i dezypraminy u zdrowych ochotników, u których szybko zachodził metabolizm przy udziale izoenzymu CYP2D6 spowodowało duże (2 do 5 razy) zwiększenie wartości C_{max} i AUC dezypraminy. Zahamowanie CYP2D6 utrzymywało się jeszcze przez co najmniej 7 dni po podaniu ostatniej dawki bupropionu.

Jednoczesne stosowanie leków z wąskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane głównie przez izoenzym CYP2D6 powinno być rozpoczynane od najmniejszych dawek tych leków. Leki te to niektóre leki przeciwdepresyjne (np. dezypramina, imipramina), leki przeciwpsychotyczne (np. rysperydon, tiorydazyna), β-adrenolityki (np. metoprolol), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i leki przeciwarytmiczne klasy 1C (np. propafenon, flekainid). W przypadku dołączenia produktu WELLBUTRIN XR do leczenia pacjenta stosującego już takie leki, należy rozważyć konieczność zmniejszenia ich dawek.
W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści z leczenia produktem WELLBUTRIN XR w porównaniu do potencjalnego ryzyka.

Leki, których skuteczność zależy od aktywacji metabolicznej za pośrednictwem CYP2D6 (np. tamoksyfen) mogą mieć mniejszą skuteczność podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP2D6 takimi jak bupropion (patrz punkt 4.4).

Chociaż cytalopram (SSRI) nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6, w jednym badaniu bupropion zwiększył C_{max} i AUC cytalopramu odpowiednio o 30% i 40%.

Wpływ innych leków na bupropion

Bupropion jest metabolizowany do głównego metabolitu hydroksybupropionu głównie za pośrednictwem cytochromu P_{450} CYP2B6 (patrz punkt 5.2). Podawanie bupropionu równocześnie z lekami wpływającymi na metabolizm bupropionu za pośrednictwem izoenzymu CYP2B6 (np. substraty CYP2B6: cyklofosfamid, ifosfamid i inhibitory CYP2B6 np. orfenadryna, tyklopidyna, klopidogrel) może spowodować zwiększenie stężenia bupropionu w osoczu i zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu hydroksybupropionu. Konsekwencje kliniczne zahamowania metabolizmu bupropionu za pośrednictwem CYP2B6 i w konsekwencji tego zmiany stosunku bupropion/ hydroksybupropion nie są obecnie znane.

Ponieważ bupropion jest w znacznym stopniu metabolizowany, należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania bupropionu z lekami indukującymi procesy metaboliczne (np. karbamazepina, fenytoina, rytonawir, efawirenz) lub lekami będącymi inhibitorami metabolizmu (np. walproinian). Równoczesne stosowanie tych leków może wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia bupropionem.

W szeregu badań u zdrowych ochotników rytonawir (w dawkach 100 mg dwa razy na dobę lub 600 mg dwa razy na dobę) lub rytonawir w dawce 100 mg w skojarzeniu z lopinawirem w dawce 400 mg (*Kaletra*) dwa razy na dobę powodował zależne od dawki zmniejszenie ekspozycji na bupropion i jego główne metabolity o około 20% do 80% (patrz punkt 5.2). Podobnie efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę przez dwa tygodnie spowodował zmniejszenie ekspozycji na bupropion u zdrowych ochotników o około 55%. Konsekwencje kliniczne zmniejszonej ekspozycji są niejasne, jednak mogą obejmować zmniejszenie skuteczności leczenia ciężkich epizodów depresji. U pacjentów

przyjmujących którykolwiek z tych leków jednocześnie z bupropionem może zaistnieć konieczność podania zwiększonych dawek bupropionu, jednakże maksymalna zalecana dawka nie powinna zostać przekroczona.

Inne informacje o interakcjach

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

Chociaż brak danych klinicznych o interakcji farmakokinetycznej pomiędzy bupropionem a alkoholem, odnotowano jednak nieliczne doniesienia o niepożądanych objawach neuropsychiatrycznych lub zmniejszonej tolerancji na alkohol wśród pacjentów pijących alkohol podczas leczenia produktem WELLBUTRIN XR. W czasie leczenia produktem WELLBUTRIN XR należy unikać lub ograniczyć do minimum picie alkoholu.

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

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

Jednoczesne stosowanie produktu WELLBUTRIN XR i nikotynowego przezskórnego systemu terapeutycznego może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo stosowania produktu WELLBUTRIN XR u kobiet w ciąży nie zostało określone.

Przeprowadzone badanie retrospektywne u ponad tysiąca pacjentek przyjmujących bupropion w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazało większego odsetka wystąpienia u płodów wrodzonych wad rozwojowych lub wrodzonych wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego w porównaniu do innych leków przeciwdepresyjnych.

Badania eksperymentalne przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały pośredniego lub bezpośredniego szkodliwego wpływu bupropionu na rozwój zarodka lub płodu, przebieg ciąży i rozwój około- lub poporodowy.

Ekspozycja u zwierząt było podobne do ogólnoustrojowej ekspozycji u ludzi podczas stosowania maksymalnych zalecanych dawek. Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane. Bupropion może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tak jak inne preparaty działające na ośrodkowy układ nerwowy, bupropion może wpływać na zdolność wykonywania czynności wymagających oceny sytuacji lub sprawności psychomotorycznej. Pacjenci powinni zachować szczególną ostrożność przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów

mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych i upewnić się, że WELLBUTRIN XR nie wpływa niekorzystnie na wykonywane przez nich czynności.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego*	Często	Reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka
	Bardzo rzadko	Bardziej nasilone reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, duszność / skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny Odnotowywano również występowanie bólów stawów, bólów mięśni i gorączki w połączeniu z wysypką i innymi objawami wskazującymi na wystąpienie reakcji nadwrażliwości o charakterze opóźnionym. Objawy te mogą przypominać chorobę posurowiczą
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Utrata apetytu
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Bardzo rzadko	Zaburzenia stężenia glukozy we krwi
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenność (patrz punkt 4.2)
	Często	Pobudzenia, drażliwość
	Niezbyt często	Depresja (patrz punkt 4.4), splątanie
	Bardzo rzadko	Agresja, wrogość, rozdrażnienie, niepokój, omamy, nieprawidłowe sny włącznie z koszmarami nocnymi, depersonalizacja, urojenia, paranoidalne myśli
	Nie znana	Myśli samobójcze i zachowania samobójcze***, psychoza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Drżenia, zawroty głowy, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Zaburzenia koncentracji
	Rzadko	Drgawki (patrz poniżej)**
	Bardzo rzadko	Dystonia, ataksja, Parkinsonizm, brak koordynacji, zaburzenia pamięci, parestezja, omdlenie
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szum uszny
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia.
	Bardzo rzadko	Kołatanie serca.
Zaburzenia naczyniowe	Często	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi (w niektórych przypadkach znaczny), zaczerwienienie skóry
	Bardzo rzadko	Rozszerzenie naczyń, niedociśnienie ortostatyczne.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności i wymioty
	Często	Bóle brzucha, zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, żółtaczka, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*	Często	Wysypka, świąd, pocenie się.
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy i zespół Stevens-Johnsona, zaostrzenie łuszczycy
Zaburzenia mieśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Drganie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Zwiększenie częstości oddawania moczu i (lub) zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Gorączka, ból w klatce piersiowej, osłabienie

* Reakcje nadwrażliwości mogą przejawiać się jako reakcje skórne. Patrz: „Zaburzenia układu immunologicznego” i „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”.

** Częstość występowania drgawek wynosi około 0,1% (1/1 000). Najczęściej występującym rodzajem drgawek są uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, które w niektórych przypadkach mogą powodować splątanie poudarowe lub zaburzenia pamięci (patrz punkt 4.4).

*** Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych odnotowano w trakcie leczenia bupropionem lub w krótkim czasie po przerwaniu stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano objawy ostrego przedawkowania po przyjęciu dawek ponad dziesięciokrotnie przewyższających maksymalną dawkę terapeutyczną. Przedawkowanie może prowadzić dodatkowo, oprócz objawów określonych jako działania niepożądane, do wystąpienia senności, utraty

przytomności i (lub) zmian w zapisie EKG, takich jak zaburzenia przewodzenia, zaburzenia rytmu (włączając wydłużenie zespołu QRS), arytmia i tachykardia. Odnotowano również wydłużenie odstępu QTc, ale było to obserwowane w połączeniu z wydłużeniem zespołu QRS i przyspieszeniem czynności serca. Mimo, że większość pacjentów wróciło do zdrowia bez żadnych następstw, śmierć związaną z przedawkowaniem bupropionu zgłaszano rzadko u pacjentów, którzy zażyli duże dawki leku.

Postępowanie: W przypadku przedawkowania pacjent powinien być przyjęty do szpitala. Należy kontrolować zapis EKG oraz czynności życiowe.

Pacjentowi należy zapewnić odpowiednią drożność dróg oddechowych, dopływ tlenu i czynność oddechową. Zalecane jest użycie węgla aktywowanego. Nie jest znane specyficzne antidotum dla bupropionu. Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna – inne leki przeciwdepresyjne, Kod ATC: N 06 AX 12.

Bupropion jest selektywnym inhibitorem neuronalnego wychwytu zwrotnego amin katecholowych (noradrenaliny i dopaminy) z minimalnym wpływem na wychwyt indoloamin (serotonina) i nie hamuje monoaminooksydazy.

Mechanizm działania bupropionu jak i innych leków przeciwdepresyjnych nie jest znany. Wydaje się jednak, że odbywa się on poprzez mechanizm noradrenergiczny i (lub) dopaminergiczny.

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (450 mg/dobę) w porównaniu do placebo na odcinek QTcF po 14 dniach podawania do stanu stacjonarnego.

Działanie przeciwdepresyjne bupropionu było badane w programie klinicznym obejmującym pacjentów leczonych z powodu ciężkiego epizodu depresji (ang. Major Depressive Disorder – MDD), w tym 1155 pacjentów leczonych produktem WELLBUTRIN XR i 1868 pacjentów leczonych preparatem WELLBUTRIN SR. Siedem z tych badań sprawdzało skuteczność produktu WELLBUTRIN XR: 3 były prowadzone w UE w dawkach do 300 mg/dobę, a 4 były prowadzone w USA z zastosowaniem zmiennego dawkowania do 450 mg/dobę. Dodatkowo, dziewięć badań w MDD z produktem WELLBUTRIN SR jest uznawanych za wspomagające, opierając się na biorównoważności tabletek produktów WELLBUTRIN XR (1 raz na dobę) i SR (dwa razy na dobę).

WELLBUTRIN XR wykazał statystyczną wyższość nad placebo mierzoną jako poprawę w całkowitym wyniku MADRS (ang. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) w jednym z dwóch identycznych badań z zastosowaniem dawek w zakresie 150-300 mg. Wskaźniki odpowiedzi i remisji były również statystycznie znamiennie większe po zastosowaniu produktu WELLBUTRIN XR w porównaniu z placebo. W trzecim badaniu u osób w podeszłym wieku statystyczna wyższość nad placebo nie została osiągnięta dla głównego parametru, średniej zmiany w porównaniu ze stanem wyjściowym w MADRS (punkt końcowy ang. LOCF – Last Observation Carried Forward), chociaż statystycznie znamienne wyniki były widoczne w analizie drugiego rzędu („Obserwowanego przypadku").

Znaczące korzyści zostały wykazane w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych w 2 z 4 badań przeprowadzonych w USA z produktem WELLBUTRIN XR (300-450 mg). Spośród dwóch pozytywnych badań, jedno było kontrolowane placebo u pacjentów z MDD, a jedno było aktywnie kontrolowanym badaniem u pacjentów z MDD.

W badaniu zapobiegania nawrotom pacjenci odpowiadający na ośmiotygodniowe leczenie produktem WELLBUTRIN SR (300 mg/dobę) w fazie otwartej byli randomizowani do grupy WELLBUTRIN SR lub placebo na kolejne 44 tygodnie leczenia. WELLBUTRIN SR wykazał statystycznie znamienną

wyższość w porównaniu z placebo ($p<0,05$) w zakresie pierwszorzędowego kryterium wyniku. Skuteczność działania podczas 44-tygodniowego, podwójnie zaślepionego okresu obserwacji wynosiła odpowiednio 64% i 48% dla produktu WELLBUTRIN SR i dla placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom 300 mg chlorowodorku bupropionu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, maksymalne stężenie w surowicy krwi (C_{max}) około 160 ng/ml obserwowane było po około 5 godzinach. W stanie stacjonarnym wartości C_{max} i AUC hydroskybupropionu są odpowiednio około 3 i 14 razy większe niż te wartości dla bupropionu. C_{max} treohydrobupropionu w stanie stacjonarnym jest podobna do C_{max} bupropionu, wartość AUC treohydrobupropionu jest około 5 razy większa niż AUC bupropionu, podczas gdy stężenia erytrohydrobupropionu w osoczu są porównywalne do stężeń bupropionu. Maksymalne stężenie w osoczu krwi hydroksybupropionu osiągane jest po 7 godzinach, podczas gdy treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu osiągane jest po 8 godzinach. Wartości C_{max} i AUC bupropionu i jego aktywnych metabolitów hydroksybupropionu i treohydrobupropionu wzrastają proporcjonalnie w zakresie dawek 50-200 mg po podaniu pojedynczej dawki i w zakresie dawek 300-450 mg po podawaniu długotrwałym.

Całkowita biodostępność bupropionu nie jest znana; chociaż dane dotyczące wydalania z moczem wskazują, że przynajmniej 87% dawki bupropionu jest wchłaniane.

Podanie bupropionu w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w trakcie posiłku nie wywiera wpływu na jego wchłanianie.

Dystrybucja

Bupropion jest szeroko dystrybuowany, a objętość dystrybucji wynosi około 2000 l.

Bupropion, hydroksybupropion i treohydrobupropion wiążą się z białkami w stopniu umiarkowanym (odpowiednio 84%, 77% i 42 %)

Bupropion i jego czynne metabolity są wydzielane w mleku kobiet karmiących. Badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że bupropion i jego czynne metabolity przenikają przez barierę krew-mózg i barierę łożyskową. Badania tomografii pozytronowej emisyjnej u zdrowych ochotników wskazują, że bupropion przenika do ośrodkowego układu nerwowego i wiąże się z przekaźnikiem zwrotnego wychwytu dopaminy w prążkowiu (około 25% podczas stosowania dawki 150 mg dwa razy na dobę).

Metabolizm

Bupropion jest w dużym stopniu metabolizowany w organizmie człowieka. W osoczu zidentyfikowano trzy aktywne farmakologicznie metabolity: hydroksybupropion i aminoalkoholowe izomery - treohydrobupropion i erytrohydrobupropion. Mogą mieć one znaczenie kliniczne, ponieważ ich stężenie w osoczu jest duże lub większe niż stężenie bupropionu. Czynne metabolity są dalej metabolizowane do postaci nieczynnych (niektóre z nich nie zostały w pełni scharakteryzowane, ale mogą obejmować formy sprzężone) i wydalane z moczem.

Badania *in vitro* wykazują, że bupropion jest metabolizowany do głównego czynnego metabolitu - hydroksybupropionu przede wszystkim przez izoenzym CYP2B6, podczas gdy izoenzymy CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 biorą udział w metabolizmie leku w mniejszym stopniu. W odróżnieniu, powstawanie treohydrobupropionu obejmuje redukcję grupy karbonylowej, ale izoenzymy cytochromu P450 nie biorą w tym udziału (patrz punkt 4.5).
Nie badano potencjału działania hamującego treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu na izoenzymy cytochromu P450.

Bupropion i hydroksybupropion są inhibitorami izoenzymu CYP2D6. Wartości K_i wynoszą dla nich odpowiednio 21 i 13,3 μM (patrz punkt 4.5).

Bupropion wykazał indukcję własnego metabolizmu u zwierząt podczas przedłużonego podawania. U ludzi nie znaleziono dowodów na indukcję enzymów przez bupropion lub hydroksybupropion w grupie ochotników lub pacjentów otrzymujących zalecane dawki bupropionu przez 10 do 45 dni.

Wydalanie

U ludzi, po doustnym podaniu dawki 200 mg ^{14}C-bupropionu, 87% i 10% dawki radioaktywnej znalazło się odpowiednio w moczu i kale. Część dawki bupropionu wydalana w formie niezmienionej stanowiła tylko 0,5%, co jest zgodne są z dużym stopniem metabolizmu bupropionu. Mniej niż 10% znakowanej ^{14}C dawki występowało w moczu jako czynne metabolity.

Średni klirens po doustnym podaniu chlorowodorku bupropionu wynosi około 200 l/h, a średni okres półtrwania bupropionu w fazie eliminacji około 20 godzin.

Okres półtrwania hydroksybupropionu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Okresy półtrwania treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu w fazie eliminacji są dłuższe (odpowiednio 37 i 33 godziny), a wartości AUC w stanie stacjonarnym są odpowiednio 8 i 1,6 razy większe niż dla bupropionu. Stan stacjonarny bupropionu i jego metabolitów jest osiągany w ciągu 8 dni.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie bupropionu i jego głównych czynnych metabolitów może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ograniczone dane dotyczące pacjentów z krańcową niewydolnością nerek lub umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wskazują, że ekspozycja na bupropion i (lub) jego metabolity została zwiększona. (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Farmakokinetyka bupropionu i jego czynnych metabolitów nie różni się statystycznie istotnie pomiędzy pacjentami z łagodną lub umiarkowaną marskością wątroby a zdrowymi ochotnikami, jednakże zaobserwowano większe zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi osobami (patrz punkt 4.4). U pacjentów z ciężką marskością wątroby C_{max} i AUC bupropionu były istotnie większe (odpowiednio przeciętnie o około 70% i 3 razy) oraz były bardziej zróżnicowane niż w grupie zdrowych ochotników; dłuższy był również średni okres półtrwania (o około 40%). W przypadku hydroksybupropionu średnia wartość C_{max} była mniejsza (o około 70%), średnia wartość AUC wykazywała tendencję zwyżkową (o około 30%), środkowy T_{max} był opóźniony (o około 20 godzin) i średnie wartości okresów półtrwania były dłuższe (około 4 razy) w porównaniu do zdrowych ochotników. W przypadku treohydrobupropionu i erytrohydrobupropionu średnia wartość C_{max} wykazywała tendencję zniżkową (o około 30%), średnia wartość AUC wykazywała tendencję zwyżkową (o około 50%), środkowy T_{max} był opóźniony (o około 20 godzin) i średni okres półtrwania był dłuższy (około dwukrotnie) w porównaniu do wartości u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

W wyniku badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku otrzymano bardzo zróżnicowane rezultaty. Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki wykazało, że farmakokinetyka bupropionu i jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku nie różni się od obserwowanej u młodszych pacjentów dorosłych. Kolejne badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej i wielokrotnej dawki sugerowało, że akumulacja bupropionu i jego metabolitów może w większym stopniu występować u pacjentów w podeszłym wieku. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w tolerancji pomiędzy pacjentami w wieku podeszłym a pacjentami młodszymi, nie można jednak wykluczyć występowania większej wrażliwości u pacjentów starszych (patrz punkt 4.4).

Uwalnianie bupropionu in-vitro w obecności alkoholu

Badania *in vitro* wykazały, że w obecności dużych stężeń alkoholu (do 40%), bupropion uwalniany jest szybciej z postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu (do 20% w ciągu 2 godzin) (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach z zastosowaniem bupropionu stwierdzono, że lek ten w dawkach kilkakrotnie większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi powodował między innymi następujące objawy zależne od podanej dawki: ataksja i drgawki u szczurów, ogólne osłabienie, drżenia i wymioty u psów oraz zwiększona śmiertelność u obu gatunków. Z powodu działania indukującego na enzymy, które występuje u zwierząt a nie występuje u ludzi, narażenie ogólnoustrojowe zwierząt było podobne do narażenia obserwowanego u ludzi podczas stosowania maksymalnych zalecanych dawek.

Obserwowane w badaniach na zwierzętach zmiany w wątrobie odzwierciedlały działanie indukcyjne na enzymy wątrobowe. W zakresie zalecanych u ludzi dawek nie stwierdzono działania indukcyjnego bupropionu na jego własny metabolizm. To sugeruje, że powyższe obserwacje u zwierząt laboratoryjnych mają ograniczone znaczenie w ocenie ryzyka stosowania bupropionu.

Dane dotyczące genotoksyczności wskazują, że bupropion jest słabym mutagenem u bakterii, jednakże nie działa mutagennie u ssaków. Z tego powodu nie występują obawy o działanie genotoksyczne u człowieka. Badania na szczurach i myszach potwierdzają brak działania rakotwórczego u tych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Alkohol poliwinylowy
Glicerolu dibehenian

Skład otoczki:

Otoczka wewnętrzna:	Otoczka zewnętrzna:
Etyloceluloza	Makrogol 1450
Powidon K-90	Kopolimeru kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (1:1) dyspersja (Eudragit L30D-55)
Makrogol 1450	Krzemu dwutlenek
	Trietylu cytrynian

Tusz:

Opacode S-1-17823
szelak (20% estryfikowany), żelaza tlenek czarny (E-172) i amonu wodorotlenek 28%.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zawierające pojemnik osuszający z połączeniem węgla/żelu krzemionkowego, zamknięte zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, które zawiera uszczelniającą membranę.

30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12787

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10.04.2007 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.03.2011 r.