

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

WELLBUTRIN XR 150 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.
WELLBUTRIN XR 300 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει υδροχλωρική βουπροπιόνη 150 mg ή 300 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Δισκίο 150 mg: Κρεμώδες λευκό έως ελαφρά κίτρινο στρογγυλό δισκίο που έχει τυπωμένο με μαύρο μελάνι στη μία μόνο πλευρά το “GS5FV”.

Δισκίο 300 mg: Κρεμώδες λευκό έως ελαφρά κίτρινο στρογγυλό δισκίο που έχει τυπωμένο με μαύρο μελάνι στη μία μόνο πλευρά το “GS5YZ”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το WELLBUTRIN XR ενδείκνυται για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Χρήση σε Ενήλικες

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 150 mg, χορηγούμενα μία φορά την ημέρα. Σε κλινικές μελέτες δεν έχει εξακριβωθεί μία ιδανική δόση. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων με 150 mg, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 300 mg, χορηγούμενα μία φορά την ημέρα. Πρέπει να υπάρξει ένα διάστημα τουλάχιστον 24 ωρών μεταξύ διαδοχικών δόσεων.

Η έναρξη δράσης της βουπροπιόνης έχει παρατηρηθεί 14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Όπως με όλα τα αντικαταθλιπτικά, η πλήρης αντικαταθλιπτική δράση του WELLBUTRIN XR μπορεί να μην είναι εμφανής μέχρι και μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας.

Οι ασθενείς με κατάθλιψη πρέπει να αντιμετωπίζονται για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών ώστε να διασφαλισθεί ότι είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων.

Η αϋπνία είναι μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία είναι συχνά παροδική. Η αϋπνία μπορεί να μειωθεί, αποφεύγοντας τη λήψη της δόσης πριν την κατάκλιση (με την προϋπόθεση ότι μεσολαβούν τουλάχιστον 24 ώρες μεταξύ των δόσεων).

– Αλλαγή Ασθενών από δισκία WELLBUTRIN SR:

Όταν αλλάζουμε ασθενείς από τα δύο φορές την ημέρα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης βουπροπιόνης σε δισκία WELLBUTRIN XR, πρέπει, όπου είναι δυνατόν, να χορηγείται η ίδια ημερήσια δόση.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Το WELLBUTRIN XR δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του WELLBUTRIN XR σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα

Η αποτελεσματικότητα στα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα είναι διαφορετική. Σε μία κλινική μελέτη τα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα ακολούθησαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα με τους ενήλικες (βλέπε Χρήση σε Ενήλικες). Μεγαλύτερη ευαισθησία σε ορισμένα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το WELLBUTRIN XR θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4). Λόγω της αυξημένης μεταβλητότητας στη φαρμακοκινητική ασθενών με ήπια έως μέτρια δυσλειτουργία, η συνιστώμενη δόση σε αυτούς τους ασθενείς είναι 150 mg μία φορά την ημέρα.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δόση σε αυτούς τους ασθενείς είναι 150 mg μία φορά την ημέρα, επειδή η βουπροπιόνη και οι δραστικοί μεταβολίτες της μπορεί να συσσωρεύονται σε αυτούς τους ασθενείς σε μεγαλύτερο βαθμό από το συνηθισμένο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία WELLBUTRIN XR θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Τα δισκία δεν πρέπει να κόβονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένων των επιληπτικών κρίσεων.

Τα δισκία WELLBUTRIN XR μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό.

Διακοπή της θεραπείας

Αν και δεν παρατηρήθηκαν αντιδράσεις με τη διακοπή του φαρμάκου (αξιολογημένες όχι με βάση κάποια κλίμακα, αλλά ως αυθόρμητες αναφορές) σε κλινικές μελέτες με το WELLBUTRIN XR, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας περιόδου σταδιακής μείωσης. Η βουπροπιόνη είναι εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης κατεχολαμινών από τους νευρώνες και δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ενός φαινομένου rebound ή αντιδράσεων με τη διακοπή του φαρμάκου.

4.3 Αντενδείξεις

Το WELLBUTRIN XR αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη βουπροπιόνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το WELLBUTRIN XR αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει βουπροπιόνη καθώς ή συχνότητα εμφάνισης των σπασμών είναι δοσοεξαρτώμενη και για να αποφευχθεί η υπερδοσολογία.

Το WELLBUTRIN XR αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργό επιληπτική διαταραχή ή ιστορικό σπασμών.

Το WELLBUTRIN XR αντενδείκνυται σε ασθενείς με διεγνωσμένο όγκο στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το WELLBUTRIN XR αντενδείκνυται σε ασθενείς που διακόπτουν απότομα, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της θεραπείας, τη χρήση οιονοπνευματωδών ποτών ή οποιοδήποτε φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σπασμών κατά τη διακοπή τους (ιδιαίτερα βενζοδιαζεπίνες και προϊόντα τύπου βενζοδιαζεπίνης).

Το WELLBUTRIN XR αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση.

Το WELLBUTRIN XR αντενδείκνυται σε ασθενείς με πρόσφατη ή προηγούμενη διάγνωση βουλιμίας ή νευρογενούς ανορεξίας.

Η χορήγηση του WELLBUTRIN XR ταυτόχρονα με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) αντενδείκνυται. Η χορήγηση μη αναστρέψιμων MAOIs θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την έναρξη θεραπείας με WELLBUTRIN XR. Προκειμένου περί αναστρέψιμων MAOIs, ένα χρονικό διάστημα 24 ωρών είναι αρκετό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σπασμοί

Δεν πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης των δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης βουπροπιόνης επειδή η βουπροπιόνη συσχετίζεται με δοσοεξαρτώμενο κίνδυνο σπασμών. Η συνολική επίπτωση σπασμών με τα δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης βουπροπιόνης σε κλινικές μελέτες σε δόσεις έως 450 mg/ημέρα ήταν περίπου 0.1%.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης σπασμών κατά τη χρήση του WELLBUTRIN XR όταν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου που μειώνουν τον ουδό των σπασμών. Το WELLBUTRIN XR, επομένως, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μία ή περισσότερες προδιαθεσικές καταστάσεις που μειώνουν τον ουδό των σπασμών.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι περιλαμβάνουν:

- Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων που μειώνουν τον ουδό σπασμών (π.χ. αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, ανθελονοσιακά, tramadol, θεοφυλλίνη, συστηματικά χορηγούμενα στεροειδή, κινολόνες και κατασταλτικά αντιισταμινικά)
- Κατάχρηση αλκοόλ (βλέπε επίσης παράγραφο 4.3)
- Ιστορικό τραύματος στο κρανίο
- Θεραπεία διαβήτη με υπογλυκαιμικά ή ινσουλίνη
- Χρήση διεγερτικών ή προϊόντων που προκαλούν ανορεξία

Το WELLBUTRIN XR πρέπει να διακόπτεται και δεν ενδείκνυται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σπασμούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5)

Λόγω των φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, τα επίπεδα της βουπροπιόνης ή των μεταβολιτών της στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλονται κάτι που μπορεί να αυξήσει το δυνητικό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ξηροστομία, αϋπνία, σπασμοί).

Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν η βουπροπιόνη χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να επάγουν ή να αναστέλλουν το μεταβολισμό της βουπροπιόνης.

Η βουπροπιόνη αναστέλλει το μεταβολισμό μέσω του κυτοχρώματος P450 2D6. Συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από αυτό το ένζυμο.

Στη βιβλιογραφία έχει δειχθεί ότι φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2D6 μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις ενδοξιφαίνης που είναι ο ενεργός μεταβολίτης της ταμοξιφαίνης.

Επομένως, η χρήση της βουπροπιόνης, η οποία είναι αναστολέας του CYP2D6, θα πρέπει, οποτεδήποτε είναι δυνατό, να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ταμοξιφαίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Νευροψυχιατρική

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (καταστάσεις σχετιζόμενες με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει μέχρι να επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς η βελτίωση μπορεί να μην εμφανισθεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας ή και περισσότερο, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να επιτευχθεί βελτίωση. Θεωρείται γενική κλινική εμπειρία ότι ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξάνεται στα πρώτα στάδια της ανάκαμψης.

Ασθενείς με ιστορικό καταστάσεων σχετιζόμενων με αυτοκτονία ή εκείνοι οι οποίοι παρουσιάζουν ένα σημαντικό βαθμό ιδεασμού αυτοκτονίας πριν από την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μετά-ανάλυση κλινικών δοκιμών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα αντικαταθλιπτικά συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 25 ετών.

Η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση των ασθενών και ειδικότερα αυτών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της θεραπείας και μετά από αλλαγή της δόσης. Οι ασθενείς (και όσοι φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι ενήμεροι σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων μεταβολών στη συμπεριφορά και να ζητούν άμεση ιατρική συμβουλή εάν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα.

Πρέπει να αναγνωρισθεί ότι η έναρξη μερικών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων μπορεί να σχετίζεται είτε με την υποκείμενη πάθηση είτε με τη φαρμακευτική αγωγή (βλέπε Νευροψυχιατρικά συμπτώματα περιλαμβανομένης της μανίας και της διπολικής διαταραχής παρακάτω, βλέπε παράγραφο 4.8).

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αλλαγής του θεραπευτικού σχήματος περιλαμβανομένης της πιθανότητας διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμφάνιση αυτοκτονικού ιδεασμού/συμπεριφοράς, ειδικά εάν αυτά τα συμπτώματα είναι σοβαρά, απότομα ως προς την έναρξη

ή δεν ήταν μέρος των συμπτωμάτων με τα οποία παρουσιάστηκε ο ασθενής.

Νευροψυχιατρικά συμπτώματα περιλαμβανομένης της μανίας και της διπολικής διαταραχής

Έχουν αναφερθεί νευροψυχιατρικά συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.8). Συγκεκριμένα, ψυχωσική και μανιακή συμπτωματολογία έχουν παρατηρηθεί, κυρίως σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό ψυχιατρικής νόσου. Επιπλέον, ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο μπορεί να είναι η αρχική εκδήλωση διπολικής διαταραχής. Πιστεύεται γενικά (αν και δεν έχει τεκμηριωθεί σε ελεγχόμενες μελέτες) ότι η αντιμετώπιση ενός τέτοιου επεισοδίου με ένα αντικαταθλιπτικό μόνο, μπορεί να αυξήσει το ενδεχόμενο έναρξης μικτού/μανιακού επεισοδίου σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο διπολικής διαταραχής. Περιορισμένα κλινικά στοιχεία για τη χρήση βουπροπιόνης σε συνδυασμό με σταθεροποιητικά της ψυχικής διάθεσης σε ασθενείς με ιστορικό διπολικής διαταραχής υποδεικνύουν ένα χαμηλό ρυθμό μετάπτωσης σε μανία. Πριν την έναρξη της θεραπείας με ένα αντικαταθλιπτικό, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται επαρκώς για να προσδιορισθεί εάν βρίσκονται σε κίνδυνο διπολικής διαταραχής. Ο έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές ψυχιατρικό ιστορικό, περιλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού για αυτοκτονία, διπολική διαταραχή και κατάθλιψη.

Στοιχεία από πειραματόζωα υποδεικνύουν έναν δυνητικό κίνδυνο πρόκλησης φαρμακευτικής εξάρτησης. Πάντως, μελέτες σχετικές με την τάση για κατάχρηση σε ανθρώπους και εκτεταμένη κλινική εμπειρία δείχνουν ότι η βουπροπιόνη έχει χαμηλό δυνητικό κίνδυνο πρόκλησης εξάρτησης.

Η κλινική εμπειρία με τη βουπροπιόνη σε ασθενείς που λαμβάνουν ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) είναι περιορισμένη. Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ΗΣΘ ταυτόχρονα με θεραπεία με βουπροπιόνη.

Υπερευαισθησία

Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της αγωγής το WELLBUTRIN XR πρέπει να διακόπτεται άμεσα. Οι γιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι ότι τα συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν ή να επανεμφανισθούν μετά τη διακοπή του WELLBUTRIN XR και πρέπει να διασφαλίσουν ότι η συμπτωματική θεραπεία χορηγείται για αρκετό χρονικό διάστημα (τουλάχιστον για μία εβδομάδα). Τα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση ή θωρακικό άλγος, αλλά πιο σοβαρές αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, δύσπνοια/βρογχόσπασμο, αναφυλακτικό σοκ, πολύμορφο ερύθημα ή σύνδρομο Stevens-Johnson. Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις αρθραλγίας, μυαλγίας και πυρετού σε συνδυασμό με εξάνθημα και άλλα συμπτώματα ενδεικτικά επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι παραπλήσιες προς την ορονοσία (βλέπε παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμπτώματα βελτιώνονται με τη διακοπή της βουπροπιόνης και τη χορήγηση αντισταμινικών ή κορτικοστεροειδών και υποχωρούν με την πάροδο με του χρόνου.

Καρδιαγγειακή νόσος

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση βουπροπιόνης για τη θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Χρειάζεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε τέτοιους ασθενείς. Ωστόσο, η βουπροπιόνη ήταν γενικά καλά ανεκτή σε μελέτες για τη διακοπή του καπνίσματος σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Αρτηριακή πίεση

Η βουπροπιόνη δεν έχει δείξει να προκαλεί σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε μη καταθλιπτικούς ασθενείς με υπέρταση Σταδίου Ι. Ωστόσο, στην κλινική πρακτική, υπέρταση, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι σοβαρή (βλέπε παράγραφο 4.8) και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βουπροπιόνη. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε

ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση.

Μία αρχική τιμή της πίεσης πρέπει να λαμβάνεται στην αρχή της θεραπείας και να ελέγχεται στη συνέχεια, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του WELLBUTRIN XR, αν παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η ταυτόχρονη χρήση βουπροπιόνης και ενός διαδερμικού συστήματος νικοτίνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός – Η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων και συμπεριφοράς σε παιδιά και εφήβους με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία – Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ σε δραστικούς μεταβολίτες, οι οποίοι μεταβολίζονται περαιτέρω. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια κίρρωση του ήπατος που συγκρίθηκαν με υγιείς εθελοντές, αλλά τα επίπεδα της βουπροπιόνης στο πλάσμα έδειξαν μεγαλύτερη διακύμανση μεταξύ των ασθενών. Επομένως το WELLBUTRIN XR πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όλοι οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αύπνια, ξηροστομία, σπασμούς) που μπορεί να υποδηλώνουν αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία – Η βουπροπιόνη αποβάλλεται κυρίως με τα ούρα με τη μορφή μεταβολιτών. Επομένως, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η βουπροπιόνη και οι δραστικοί μεταβολίτες της μπορεί να αθροίζονται σε βαθμό μεγαλύτερο από το συνηθισμένο. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αύπνια, ξηροστομία, σπασμούς) που μπορεί να υποδηλώνουν αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα – Έχει δειχθεί διαφορούμενη αποτελεσματικότητα σε μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα. Σε μία κλινική δοκιμή, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ακολούθησαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα, όπως για τους ενήλικες (βλέπε παραγράφους 4.2 Χρήση σε Ενήλικες και 5.2). Δεν μπορεί να αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία σε ορισμένα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Παρεμβολή σε εξετάσεις ούρων

Έχοντας χημική δομή που μοιάζει με αμφεταμίνη, η βουπροπιόνη παρεμποδίζει τις δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό ορισμένων φαρμάκων που απεκκρίνονται ταχέως από τα ούρα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικές ενδείξεις, ιδιαίτερα με τις αμφεταμίνες. Ένα θετικό αποτέλεσμα συνήθως θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με μια πιο ειδική μέθοδο.

Ακατάλληλοι τρόποι χορήγησης

Το WELLBUTRIN XR προορίζεται για από του στόματος χρήση μόνο. Έχει αναφερθεί εισπνοή θρυμματισμένων δισκίων ή ένεση διαλυμένης βουπροπιόνης, και μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία αποδέσμευση, ταχύτερη απορρόφηση και πιθανή υπερδοσολογία. Επιληπτικές κρίσεις και/ή περιπτώσεις θανάτου έχουν αναφερθεί όταν η βουπροπιόνη έχει χορηγηθεί ενδο-ρινικά ή με

παρεντερική έγχυση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επειδή οι αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης A και B ενισχύουν επίσης τις κατεχολαμινεργικούς οδούς, με διαφορετικό μηχανισμό από τη βουπροπιόνη, η ταυτόχρονη χρήση WELLBUTRIN XR με αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης (MAOIs) αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), επειδή υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από τη συγχορήγησή τους. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 14 ημέρες μεταξύ της διακοπής μη αναστρέψιμων MAOIs και της έναρξης θεραπείας με WELLBUTRIN XR. Για αναστρέψιμους MAOIs μία περίοδος 24 ωρών είναι αρκετή.

Η επίδραση της βουπροπιόνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αν και η βουπροπιόνη δε μεταβολίζεται στο ισόενζυμο CYP2D6, η βουπροπιόνη και ο κύριος μεταβολίτης της η υδροξυβουπροπιόνη αναστέλλουν τη μεταβολική οδό του CYP2D6. Η ταυτόχρονη χορήγηση βουπροπιόνης και δεσυπραμίνης, που είναι γνωστό ότι μεταβολίζεται εκτενώς στο ισόενζυμο CYP2D6, σε υγιείς εθελοντές, οδήγησε σε μεγάλη αύξηση (2-5 φορές) της C_{max} και της AUC της δεσυπραμίνης. Η αναστολή του CYP2D6 συνεχίστηκε τουλάχιστον για 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση βουπροπιόνης.

Η συγχορήγηση με άλλα φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP2D6 θα πρέπει να αρχίζει με τη μικρότερη δυνατή δόση για το συγχορηγούμενο φάρμακο. Τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν ορισμένα αντικαταθλιπτικά (π.χ. δεσυπραμίνη, ιμιπραμίνη), αντιψυχωσικά (π.χ. ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη), β-αποκλειστές (π.χ. μετοπρολόλη), εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αντιαρρυθμικά τύπου IC (π.χ. προπαφαινόνη, φλεκαϊνίδη). Εάν το WELLBUTRIN XR προστίθεται σε θεραπευτικό σχήμα ασθενή που περιλαμβάνει τέτοιο φάρμακο, το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του αρχικού φαρμάκου θα πρέπει να εξετασθεί. Στην περίπτωση αυτή, τα αναμενόμενα οφέλη από το WELLBUTRIN XR θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά έναντι του πιθανού κινδύνου.

Φάρμακα, τα οποία απαιτούν μεταβολική ενεργοποίηση από το CYP2D6 ώστε να είναι αποτελεσματικά (π.χ. ταμοξιφαίνη), μπορεί να έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα όταν χορηγηθούν ταυτόχρονα με αναστολείς του CYP2D6, όπως είναι η βουπροπιόνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αν και η σιταλοπράμη (ένας SSRI) δεν μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, σε μία μελέτη η βουπροπιόνη αύξησε την C_{max} και την AUC της σιταλοπράμης κατά 30% και 40% αντίστοιχα.

Η συγχορήγηση διγοξίνης με βουπροπιόνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της διγοξίνης. Η AUC 0–24 h της διγοξίνης μειώθηκε και η νεφρική κάθαρση αυξήθηκε σε υγιείς εθελοντές, βάσει μίας διασταυρούμενης μελέτης σύγκρισης. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι τα επίπεδα της διγοξίνης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή της βουπροπιόνης και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για πιθανή τοξικότητα από τη διγοξίνη.

Η επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη βουπροπιόνη

Η βουπροπιόνη μεταβολίζεται προς τον κύριο ενεργό μεταβολίτη υδροξυβουπροπιόνη από το κυτόχρωμα P450 CYP2B6 (βλέπε παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση με άλλα φάρμακα που μπορεί να επηρεάζουν το μεταβολισμό της βουπροπιόνης από το ισόενζυμο CYP2B6 (π.χ. υποστρώματα του CYP2B6: κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη και αναστολείς του CYP2B6: ορφεναδρίνη, τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη), μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση των επιπέδων βουπροπιόνης στο πλάσμα και μείωση των επιπέδων του δραστικού μεταβολίτη υδροξυβουπροπιόνη. Οι κλινικές συνέπειες της αναστολής του μεταβολισμού της βουπροπιόνης από το ένζυμο CYP2B6 και οι επακόλουθες

μεταβολές στην αναλογία βουπροπιόνης-υδροξυβουπροπιόνης είναι επί του παρόντος άγνωστες.

Επειδή η βουπροπιόνη μεταβολίζεται εκτενώς, χρειάζεται προσοχή όταν η βουπροπιόνη συγχωρηγείται με φάρμακα είναι γνωστό ότι επιταχύνουν το μεταβολισμό (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ριτοναβίρη, εφαβιρένζη) ή αναστέλλουν το μεταβολισμό (π.χ. βαλπροϊκό οξύ), καθώς αυτά ενδέχεται να επηρεάσουν την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της.

Σε μία σειρά μελετών με υγιείς εθελοντές, η ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα ή 600 mg δύο φορές την ημέρα) ή ριτοναβίρη 100 mg συν λοπιναβίρη 400 mg δύο φορές την ημέρα, μείωσε την έκθεση στη βουπροπιόνη και στους κύριους μεταβολίτες της με δοσοεξαρτώμενο τρόπο κατά περίπου 20 έως 80% (βλέπε παράγραφο 5.2). Ομοίως, εφαβιρένζη 600 mg μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες μείωσε την έκθεση στη βουπροπιόνη κατά περίπου 55% σε υγιείς εθελοντές. Οι ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα με βουπροπιόνη μπορεί να χρειάζονται αυξημένες δόσεις βουπροπιόνης αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη συνιστώμενη δόση της βουπροπιόνης.

Πληροφορίες για άλλες αλληλεπιδράσεις

Η χορήγηση WELLBUTRIN XR σε άτομα που λαμβάνουν ταυτόχρονα είτε λεβοντόπα είτε αμανταδίνη απαιτεί προσοχή. Περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν μεγαλύτερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. της ναυτίας, του εμέτου και των νευροψυχιατρικών συμβαμάτων - βλέπε παράγραφο 4.8), σε ασθενείς που λαμβάνουν βουπροπιόνη ταυτόχρονα με λεβοντόπα ή αμανταδίνη.

Αν και τα κλινικά δεδομένα δεν αναγνωρίζουν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της βουπροπιόνης και της αλκοόλης, υπάρχουν σπάνιες αναφορές ανεπιθύμητων νευροψυχιατρικών συμβαμάτων ή μειωμένης ανοχής της αλκοόλης σε ασθενείς που πίνουν αλκοόλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βουπροπιόνη. Η κατανάλωση αλκοόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με WELLBUTRIN XR πρέπει να ελαχιστοποιείται ή να αποφεύγεται.

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές μελέτες συγχωρήγησης βουπροπιόνης και βενζοδιαζεπινών. Βάσει *in vitro* μεταβολικών οδών, δεν υπάρχει βάση για τέτοια αλληλεπίδραση. Μετά τη συγχωρήγηση βουπροπιόνης και διαζεπάμης σε υγιείς εθελοντές, υπήρξε μικρότερη καταστολή από ότι μόνο με διαζεπάμη.

Δεν υπήρξε συστηματική αξιολόγηση του συνδυασμού βουπροπιόνης με αντικαταθλιπτικά (εκτός της δεσιπραμίνης και της σιταλοπράμης), βενζοδιαζεπίνες (εκτός της διαζεπάμης) ή με νευροληπτικά. Υπάρχει επίσης περιορισμένη κλινική εμπειρία με το St Johns Wort.

Η ταυτόχρονη χρήση WELLBUTRIN XR και ενός διαδερμικού συστήματος νικοτίνης (NTS) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες από την έκβαση της εγκυμοσύνης μετά τη έκθεση της μητέρας σε βουπροπιόνη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης έχουν αναφέρει συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο ορισμένων συγγενών καρδιαγγειακών δυσπλασιών, ιδιαίτερα ελλειμμάτων κοιλιακού διαφράγματος και καρδιακών ανωμαλιών του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι συνεπή σε όλες τις μελέτες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην τοξικότητα επί της αναπαραγωγής (βλέπε παράγραφο 5.3). Το WELLBUTRIN XR δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση

της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με βουπροπιόνη και οι εναλλακτικές θεραπείες δεν αποτελούν επιλογή.

Θηλασμός

Η βουπροπιόνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Η απόφαση για την αποχή από τον θηλασμό ή την αποχή από τη θεραπεία με WELLBUTRIN XR θα πρέπει να λαμβάνεται αφού ληφθεί υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογέννητο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας με WELLBUTRIN XR για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της βουπροπιόνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μία μελέτη επί της αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν κατέγραψε ενδείξεις διαταραχών της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Όπως και τα άλλα φάρμακα που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η βουπροπιόνη ενδέχεται να επηρεάζει την ικανότητα για ενέργειες που απαιτούν κρίση και συγκεκριμένες κινητικές και γνωστικές ικανότητες. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων, μέχρι να βεβαιωθούν ότι το WELLBUTRIN XR δεν επιδρά αρνητικά στην εκτέλεσή τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ο κατάλογος που ακολουθεί παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προέρχονται από την κλινική εμπειρία και κατατάσσονται ανά συχνότητα εμφάνισης και οργανικό σύστημα του σώματος.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανάλογα με τη συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη κατηγοριοποίηση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογισθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως κνίδωση
	Πολύ σπάνιες	Περισσότερο σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του αγγειοοιδήματος, της δύσπνοιας/βρογχόσπασμου και της αναφυλακτικής καταπληξίας. Έχουν αναφερθεί επίσης αρθραλγίες, μυαλγίες και πυρετός σε συνδυασμό με εξάνθημα και άλλα συμπτώματα ενδεικτικά επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας. Τα φαινόμενα αυτά μπορεί να μοιάζουν με ορονοσία.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Ανορεξία
	Όχι συχνές	Απώλεια βάρους
	Πολύ σπάνιες	Διαταραχές της γλυκόζης του αίματος
	Μη γνωστές	υπονατρίαμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αϋπνία (βλέπε παράγραφο 4.2)
	Συχνές	Διέγερση, άγχος
	Όχι συχνές	Κατάθλιψη (βλέπε παράγραφο 4.4), σύγχυση
	Πολύ σπάνιες	Επιθετικότητα, εχθρότητα, ευερεθιστότητα, ανησυχία ψευδαισθήσεις, μη φυσιολογικά όνειρα που περιλαμβάνουν εφιάλτες, αποπροσωποποίηση, παραληρητικές ιδέες, παρανοϊκός ιδεασμός
	Μη γνωστές	Ιδεασμός αυτοκτονίας και αυτοκτονική συμπεριφορά***, ψύχωση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Τρόμος, ζάλη, διαταραχές γεύσης
	Όχι συχνές	Αδυναμία συγκέντρωσης
	Σπάνιες	Σπασμοί (βλέπε παρακάτω)**
	Πολύ σπάνιες	Δυστονία, αταξία, Παρκινσονισμός, διαταραχές συντονισμού, διαταραχές μνήμης, παραισθησία, συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Οπτική διαταραχή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία
	Πολύ σπάνιες	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Αυξημένη αρτηριακή πίεση (μερικές φορές σοβαρή), εξάψεις
	Πολύ σπάνιες	Αγγειοδιαστολή, ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ξηροστομία, γαστρεντερικές διαταραχές, περιλαμβανομένης της ναυτίας και του εμέτου
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ σπάνιες	Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, ίκτερος, ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*	Συχνές	Εξάνθημα, κνησμός, εφίδρωση.
	Πολύ σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, παροξυσμός της ψωρίασης
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες	Ακούσια μυϊκή σύσπαση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνιες	Συχνουρία και/ή κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρετός, θωρακικό άλγος, εξασθένηση

* Η υπερευαισθησία μπορεί να εκδηλώνεται ως δερματικές αντιδράσεις. Βλέπε “Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος” και “Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού”.

** Η συχνότητα εμφάνισης σπασμών είναι περίπου 0.1 % (1/1000). Ο πιο συχνός τύπος σπασμών είναι γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί, ένας τύπος σπασμού που σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μετεπιληπτική σύγχυση ή διαταραχές μνήμης (βλέπε παράγραφο 4.4).

*** Περιπτώσεις ιδεασμού αυτοκτονίας και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με βουπροπιόνη ή σύντομα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με εφάπαξ λήψη δόσεων πάνω από το 10πλάσιο της μέγιστης θεραπευτικής δόσης. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η υπερδοσολογία οδηγεί σε συμπτώματα που περιλαμβάνουν υπνηλία, απώλεια συνείδησης και/ή μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), όπως διαταραχές αγωγιμότητας (περιλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QRS), αρρυθμίες και ταχυκαρδία. Παράταση του διαστήματος QTc έχει επίσης αναφερθεί, αλλά γενικά έχει παρατηρηθεί σε συνδυασμό με παράταση του διαστήματος

QRS και αυξημένη καρδιακή συχνότητα. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς συνήλθαν χωρίς συνέπειες, θάνατοι που σχετίζονται με τη βουπροπιόνη έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν υπερβολικές δόσεις του φαρμάκου.

Αντιμετώπιση: Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας συνιστάται νοσοκομειακή περίθαλψη. Το ΗΚΓ και τα ζωτικά σημεία πρέπει να παρακολουθούνται.

Βεβαιωθείτε για τη βατότητα των αεραγωγών και την επαρκή οξυγόνωση και αερισμό. Συνιστάται χορήγηση ενεργού άνθρακα. Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη βουπροπιόνη. Περαιτέρω αντιμετώπιση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την κλινική πρακτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά, Κωδικός ATC: N06 AX12.

Μηχανισμός δράσης

Η βουπροπιόνη είναι εκλεκτικός αναστολέας της νευρωνικής επαναπρόσληψης κατεχολαμινών (νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης) με αμελητέα δράση στην επαναπρόσληψη ινδολαμινών (σεροτονίνης). Δεν αναστέλλει την μονοαμινοξειδάση.

Ο μηχανισμός δράσης της βουπροπιόνης ως αντικαταθλιπτικού είναι άγνωστος. Ωστόσο, φαίνεται ότι η δράση αυτή ασκείται μέσω νοραδρενεργικών και/ή ντοπαμινεργικών μηχανισμών.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αντικαταθλιπτική δράση της βουπροπιόνης μελετήθηκε σε ένα κλινικό πρόγραμμα που περιλάμβανε συνολικά 1155 ασθενείς σε WELLBUTRIN XR και 1868 ασθενείς σε WELLBUTRIN SR με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ). Επτά από τις μελέτες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του WELLBUTRIN XR: 3 διεξήχθησαν στην ΕΕ με δόσεις έως 300 mg/ημέρα και 4 διεξήχθησαν στις ΗΠΑ με μία ευέλικτη δοσολογία μέχρι 450 mg/ημέρα. Επιπλέον, 9 μελέτες με το WELLBUTRIN SR σε ΜΚΔ, θεωρήθηκαν υποστηρικτικές βάσει της βιοϊσοδυναμίας του WELLBUTRIN XR (μία φορά την ημέρα) με το δισκίο SR (δύο φορές την ημέρα).

Το WELLBUTRIN XR έδειξε στατιστική ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) σε 1 από τις 2 πανομοιότυπες μελέτες που χρησιμοποίησαν δόσεις από 150-300 mg. Τα ποσοστά ανταπόκρισης και υποχώρησης των συμπτωμάτων ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά υψηλότερα με το WELLBUTRIN XR συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Σε μία τρίτη μελέτη με ηλικιωμένους ασθενείς, δεν επιτεύχθηκε στατιστική υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου, στη βασική παράμετρο, που ήταν η μέση μεταβολή από τις αρχικές τιμές στην MADRS (Last Observation Carried Forward end point), αν και παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές δράσεις σε δευτερογενή (Observed Case) ανάλυση.

Σημαντικό όφελος δείχθηκε στο πρωτεύον τελικό σημείο στις 2 από τις 4 Αμερικανικές μελέτες με το WELLBUTRIN XR (300-450 mg). Από τις 2 θετικές μελέτες, η μία ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΜΚΔ και μία ήταν μελέτη ελεγχόμενη με δραστική ουσία σε ασθενείς με ΜΚΔ.

Σε μία μελέτη πρόληψης της υποτροπής, οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε 8 εβδομάδες οξείας

αντιμετώπισης με ανοιχτή αγωγή WELLBUTRIN SR (300 mg/ημέρα) τυχαιοποιήθηκαν σε WELLBUTRIN SR ή εικονικό φάρμακο για επιπλέον 44 εβδομάδες. Το WELLBUTRIN SR έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($P < 0.05$) ως προς την εκτίμηση της πρωτεύουσας έκβασης. Η συχνότητα διατήρησης της δράσης κατά τη διάρκεια της περιόδου 44 εβδομάδων διπλής τυφλής παρακολούθησης, ήταν 64% και 48% για το WELLBUTRIN SR και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα.

Κλινική ασφάλεια

Το προοπτικά παρατηρηθέν ποσοστό των καρδιακών γενετικών ανωμαλιών σε εγκυμοσύνες με προγεννητική έκθεση σε βουπροπιόνη στο πρώτο τρίμηνο στο διεθνές Μητρώο Κυήσεων ήταν 9/675 (1,3%).

Σε μία αναδρομική μελέτη δεν υπήρξε μεγαλύτερη αναλογία συγγενών δυσπλασιών ή καρδιαγγειακών δυσπλασιών ανάμεσα σε περισσότερα από χίλια περιστατικά έκθεσης στη βουπροπιόνη κατά το πρώτο τρίμηνο συγκριτικά με τη χρήση άλλων αντικαταθλιπτικών.

Σε μία αναδρομική ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα από την Εθνική Μελέτη Πρόληψης Ελαττωματικών Γεννήσεων, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης μίας καρδιακής ανωμαλίας του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας στο βρέφος και αυτοαναφερόμενης χρήσης βουπροπιόνης από τη μητέρα στην αρχή της εγκυμοσύνης. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ χρήσης βουπροπιόνης από τη μητέρα και κάθε άλλου είδους καρδιακού ελαττώματος ή με όλες τις κατηγορίες μαζί των ελαττωμάτων καρδιάς.

Μία περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη των Ελαττωματικών Γεννήσεων του Κέντρου Επιδημιολογίας Sloane δεν διαπίστωσε καμία στατιστικά σημαντική αύξηση των καρδιακών ανωμαλιών του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας με τη χρήση βουπροπιόνης από τη μητέρα. Ωστόσο, μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε για ελλείμματα κοιλιακού διαφράγματος μετά τη χρήση βουπροπιόνης μόνο κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση των δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης (450 mg/ημερησίως) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προς το διάστημα QTcF μετά από χορήγηση 14 ημερών σε σταθερή κατάσταση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση 300 mg υδροχλωρικής βουπροπιόνης μία φορά την ημέρα ως δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε υγιείς εθελοντές, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) είναι περίπου 160 ng/ml και παρατηρήθηκαν κατά προσέγγιση στις 5 ώρες. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι τιμές της C_{max} και της AUC της υδροξυβουπροπιόνης είναι περίπου 3 και 14 φορές μεγαλύτερες από αυτές της βουπροπιόνης αντίστοιχα. Η C_{max} της θρεοϋδροβουπροπιόνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοια με αυτή της βουπροπιόνης και η AUC περίπου 5 φορές υψηλότερη, ενώ οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ερυθροϋδροξυβουπροπιόνης περίπου 5 φορές υψηλότερες, ενώ οι συγκεντρώσεις της ερυθροϋδροξυβουπροπιόνης στο πλάσμα είναι συγκρίσιμες με αυτές της βουπροπιόνης. Τα μέγιστα επίπεδα υδροξυβουπροπιόνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 7 ώρες, ενώ αυτά της θρεοϋδροβουπροπιόνης και της ερυθροϋδροξυβουπροπιόνης επιτυγχάνονται σε 8 ώρες. Οι τιμές της AUC και της C_{max} της βουπροπιόνης και των δραστικών μεταβολιτών της υδροξυβουπροπιόνης και θρεοϋδροβουπροπιόνης αυξάνουν ανάλογα με τη δόση, σε ένα εύρος δόσεων από 50-200 mg μετά από χορήγηση μίας δόσης και σε ένα εύρος δόσεων από 300-450 mg/ημέρα μετά από χρόνια δοσολογία.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της βουπροπιόνης δεν είναι γνωστή. Τα στοιχεία απέκκρισης με τα ούρα, ωστόσο, υποδεικνύουν ότι τουλάχιστον το 87% της δόσης βουπροπιόνης απορροφάται.

Η απορρόφηση των δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης βουπροπιόνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Κατανομή

Η βουπροπιόνη κατανέμεται ευρύτατα, με φαινόμενο όγκο κατανομής περίπου 2000 L.

Η βουπροπιόνη, η υδροξυβουπροπιόνη και η θρεοϋδροβουπροπιόνη εμφανίζουν μέτριου βαθμού δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (κατά 84%, 77% και 42% αντίστοιχα).

Η βουπροπιόνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η βουπροπιόνη και οι ενεργοί μεταβολίτες διέρχονται επίσης τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και τον πλακούντα. Μελέτες με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι η βουπροπιόνη διεισδύει στο ΚΝΣ και συνδέεται με το ντοπαμινεργικό μεταφορέα επαναπρόσληψης του ραβδωτού σώματος (περίπου κατά 25% σε δόση 150 mg δύο φορές την ημέρα).

Βιομετασχηματισμός

Η βουπροπιόνη στον άνθρωπο μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό. Στο πλάσμα ανιχνεύονται τρεις φαρμακολογικά ενεργοί μεταβολίτες: η υδροξυβουπροπιόνη και τα αμινο-αλκοολικά ισομερή, η θρεοϋδροβουπροπιόνη και η ερυθροϋδροβουπροπιόνη. Αυτό ενδέχεται να έχει κλινική σημασία, δεδομένου ότι οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών στο πλάσμα είναι συγκρίσιμες ή και υψηλότερες από αυτές της βουπροπιόνης. Οι ενεργοί μεταβολίτες μεταβολίζονται περαιτέρω προς ανενεργά παράγωγα (ορισμένα από τα οποία δεν έχουν χαρακτηριστεί πλήρως και ενδέχεται να αποτελούν μίγματα) που αποβάλλονται με τα ούρα.

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι η βουπροπιόνη μεταβολίζεται προς το βασικό ενεργό μεταβολίτη της υδροξυβουπροπιόνης κυρίως από το CYP2B6, ενώ τα CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 και 2E1 συμμετέχουν σε μικρότερο βαθμό. Αντίθετα, ο σχηματισμός της θρεοϋδροβουπροπιόνης περιλαμβάνει καρβονυλική αναγωγή, αλλά όχι τα ισοένζυμα του κυττοχρώματος P450 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η πιθανότητα αναστολής του κυττοχρώματος P450 από τη θρεοϋδροβουπροπιόνη και την ερυθροϋδροβουπροπιόνη δεν έχει διερευνηθεί.

Η βουπροπιόνη και η υδροξυβουπροπιόνη είναι αναστολείς του ισοενζύμου CYP2D6, με τιμές K_i 21 και 13.3 μ M αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Έχει αποδειχθεί ότι στα πειραματόζωα και με σχετικά μακροπρόθεσμη χορήγηση, η ίδια η βουπροπιόνη επάγει το μεταβολισμό της. Στον άνθρωπο, δεν υπάρχουν ενδείξεις για ενζυμική επαγωγή της βουπροπιόνης ή της υδροξυβουπροπιόνης, με χορήγηση στις συνιστώμενες δόσεις επί 10 έως 45 ημέρες, είτε σε ασθενείς είτε σε υγιείς εθελοντές.

Αποβολή

Στον άνθρωπο μετά την χορήγηση 200 mg ραδιοεπισημασμένης 14 C-βουπροπιόνης από το στόμα, το 87 % και 10 % της ραδιενεργής δόσης ανακτάται στα ούρα και στα κόπρανα αντίστοιχα. Το ποσοστό της ποσότητας της βουπροπιόνης που αποβάλλεται αυτούσια είναι μόνο 0.5 %, εύρημα συμβατό με τον εκτενή μεταβολισμό του φαρμάκου. Η ραδιοεπισημασμένη ποσότητα ανιχνεύεται στα ούρα με την μορφή ενεργών μεταβολιτών σε ποσοστό μικρότερο του 10%.

Η μέση φαινόμενη κάθαρση μετά από χορήγηση υδροχλωρικής βουπροπιόνης από το στόμα είναι περίπου 200 L/hr και η μέση ημιπερίοδος αποβολής είναι περίπου 20 ώρες.

Η ημιπερίοδος αποβολής της υδροξυβουπροπιόνης είναι περίπου 20 ώρες. Η ημιπερίοδος αποβολής της θρεοϋδροβουπροπιόνης και της ερυθροϋδροβουπροπιόνης είναι μεγαλύτερες (37 και 33 ώρες αντίστοιχα) και οι τιμές AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 8 και 1.6 φορές υψηλότερες αυτών της βουπροπιόνης αντίστοιχα. Η σταθεροποιημένη κατάσταση για τη βουπροπιόνη και τους μεταβολίτες της επιτυγχάνεται εντός 8 ημερών.

Το αδιάλυτο κέλυφος του δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να παραμείνει ανέπαφο κατά την διέλευση από το γαστρεντερικό και να αποβληθεί από τα κόπρανα.

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Ενδέχεται να μειώνεται ο ρυθμός απομάκρυνσης της βουπροπιόνης και των δραστικών κύριων μεταβολιτών της σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Περιορισμένα στοιχεία από ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ή με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι αυξήθηκε η έκθεση στη βουπροπιόνη και/ή στους μεταβολίτες της (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης και των κυριότερων μεταβολιτών της δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά σε άτομα με ήπια έως μέτριας βαρύτητας κίρρωση από αυτή των υγιών εθελοντών, αν και η μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών είναι μεγαλύτερη (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική κίρρωση η C_{max} και η AUC της βουπροπιόνης αυξήθηκαν σημαντικά (μέση διαφορά περίπου 70% και 3πλάσια αντίστοιχα) και είχαν μεγαλύτερη μεταβλητότητα σε σχέση με τις τιμές τους σε υγιείς εθελοντές. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν επίσης μεγαλύτερος (περίπου κατά 40%). Για την υδροξυβουπροπιόνη, η μέση C_{max} ήταν χαμηλότερη (περίπου κατά 70%), η μέση AUC έτεινε να είναι μεγαλύτερη (περίπου κατά 30%), η μέση T_{max} ήταν αργότερα (περίπου κατά 20 ώρες) και οι μέσοι χρόνοι ημίσειας ζωής ήταν μεγαλύτεροι (περίπου 4πλάσιοι) από ό,τι σε υγιείς εθελοντές. Για τη θρεοϋδροβουπροπιόνη και την ερυθροϋδροβουπροπιόνη, η μέση C_{max} έτεινε να είναι χαμηλότερη (περίπου κατά 30%), η μέση AUC έτεινε να είναι μεγαλύτερη (περίπου κατά 50%) η μέση T_{max} ήταν αργότερα (περίπου κατά 20 ώρες) και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής μεγαλύτερος (περίπου κατά 2πλάσιος) από ό,τι σε υγιείς εθελοντές (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα

Τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικών μελετών στους ηλικιωμένους ποικίλουν. Μία μελέτη με εφάπαξ χορήγηση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της βουπροπιόνης και των μεταβολιτών της δεν διαφέρει μεταξύ των ηλικιωμένων και των ατόμων μικρότερης ηλικίας. Μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη με εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις έδειξε ότι η βουπροπιόνη και οι μεταβολίτες της ενδέχεται να αθροίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στους ηλικιωμένους. Από την κλινική εμπειρία δεν προκύπτουν διαφορές ως προς την ανοχή, μεταξύ μεγαλύτερων σε ηλικία και νεώτερων ασθενών, αλλά το ενδεχόμενο μεγαλύτερης ευαισθησίας στους ηλικιωμένους δεν μπορεί να αποκλεισθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

In-vitro αποδέσμευση της βουπροπιόνης με αλκοόλη

Δοκιμασίες *in-vitro* έδειξαν ότι σε υψηλές συγκεντρώσεις αλκοόλης (έως 40%), η βουπροπιόνη αποδεσμεύεται γρηγορότερα από τη μορφή της ελεγχόμενης αποδέσμευσης (έως 20% διαλύονται σε 2 ώρες) (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή που διεξήχθησαν σε αρουραίους, σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που ελήφθησαν στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (με βάση τα συστηματικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση) δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα, την κύηση και την ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή που διεξήχθησαν σε κουνέλια που έλαβαν δόσεις έως και 7 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο με βάση τα mg/m² (δεν υπάρχουν διαθέσιμα συστηματικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση) έδειξαν μόνο μια μικρή αύξηση σε σκελετικές μεταβολές (αυξημένη συχνότητα των κοινών ανατομικών παραλλαγών ενός εξαρτήματος του θωρακικού πλευρού και καθυστερημένη οστεοποίηση των φαλαγγών). Επιπλέον, σε μητρικά τοξικές δόσεις, αναφέρθηκε μείωση του βάρους του εμβρύου στα κουνέλια.

Σε πειράματα με ζώα, η χορήγηση βουπροπιόνης σε δόση πολλαπλάσια ως προς την συνιστώμενη θεραπευτική για τον άνθρωπο προκάλεσε, μεταξύ άλλων, τα εξής δόσοεξαρτώμενα συμπτώματα: αταξία και σπασμούς σε αρουραίους, γενικευμένη αδυναμία, τρόμο και έμετο σε σκύλους και αυξημένη θνητότητα και στα δύο είδη. Δεδομένου ότι η ενζυμική επαγωγή αφορά τα πειραματόζωα αλλά όχι τον άνθρωπο, η συστηματική έκθεση στα πειραματόζωα είναι ισοδύναμη ή μεγαλύτερη προς την αντίστοιχη στον άνθρωπο με την μέγιστη συνιστώμενη δόσολογία.

Μελέτες με ζώα έχουν δείξει ηπατικές μεταβολές, αλλά αυτές αντανακλούν την δράση ενός επαγωγέα ηπατικών ενζύμων. Στις συνιστώμενες δόσεις σε ανθρώπους η βουπροπιόνη δεν επάγει το μεταβολισμό της. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι τα ευρήματα από το ήπαρ σε ζώα έχουν περιορισμένη αξία ως προς την αξιολόγηση της ασφάλειας της βουπροπιόνης.

Στοιχεία γονοτοξικότητας δείχνουν ότι η βουπροπιόνη προκαλεί ήπιες μεταλλάξεις στα βακτήρια, όχι όμως στα θηλαστικά και επομένως δεν τίθεται θέμα γονοτοξικότητας σε ανθρώπους. Μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους επιβεβαιώνουν την απουσία καρκινογένεσης σε αυτά τα είδη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη
Glyceryl Dibehenate

Επικάλυψη δισκίου:

Πρώτη επικάλυψη:	Δεύτερη επικάλυψη:
Αιθυλοκυτταρίνη	Πολυαιθυλενογλυκόλη 1450
Ποβιδόνη K90	Methacrylic Acid Ethyl Ecrilate Copolymer Dispersion (Eudragit L30 D-55)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 1450	Διοξείδιο του πυριτίου
	Κιτρικός τριεθυλεστέρας

Μελάνη εκτύπωσης:

Μαύρο μελάνι εκτύπωσης (Opacode S-1-17823).

Opacode S-1-17823 αποτελείται από Shellac Glaze ~45% (20% εστεροποιημένο), Μαύρο Οξείδιο του Σιδήρου (E172) και Υδροξείδιο του Αμμωνίου 28%.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 Μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές αδιαφανείς φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) που κλείνουν με μεταλλικό καπάκι ασφαλείας για παιδιά που περιέχει συνδυασμό ενεργού άνθρακα/πήγμα οξειδίου του πυριτίου ως αφυγραντικό και μεμβράνη στεγανοποίησης.

150 mg: 7, 30 και 90 (3X30) δισκία.

300 mg: 7, 30 και 90 (3X30) δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

WELLBUTRIN XR 150 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης - 20248

WELLBUTRIN XR 300 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης - 20249

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 7 Αυγούστου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Φεβρουαρίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

20 Φεβρουαρίου 2019