

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Wellbutrin SR
150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg bupropióniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním
Biela, bikonvexná, okrúhla, filmom obalená tableta s označením „GXCH7“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Wellbutrin SR je indikovaný na liečbu depresívnych ochorení. Po uspokojivej odpovedi na liečbu je pokračovanie liečby Wellbutrinom SR účinné v prevencii relapsu a v prevencii opakovania ďalších depresívnych epizód.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nástup účinku Wellbutrinu SR bol pozorovaný už po 14 dňoch po začatí liečby. Podobne ako pri ostatných antidepresívach, úplný antidepresívny účinok Wellbutrinu SR nemusí byť zjavný ihneď, ale až po niekoľkých týždňoch liečby.

Udržiavacia liečba

Pri liečbe depresie je všeobecne známe, že akútne epizódy depresie vyžadujú 6-mesačnú alebo dlhodobejšiu farmakologickú liečbu, ktorá sa udržiava aj po reagovaní akútnej epizódy na liečbu. Dokázalo sa, že Wellbutrin SR (300 mg/deň) je účinný počas dlhodobej (až jednoročnej) liečby.

Použitie u dospelých

Tablety s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu sa majú prehltnúť v celku a nemajú sa lámať, drviť ani žuvať, nakoľko to môže viesť k zvýšenému riziku vedľajších účinkov vrátane záchvatov kŕčov.

Štúdie svedčia o tom, že expozícia bupropiónu môže byť zvýšená vtedy, keď sa tablety s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu užívajú s jedlom (pozri časť 5.2).

Maximálna jednotlivá dávka tabliet s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu je 200 mg. Tablety s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu sa majú užívať dvakrát denne a medzi dvoma po sebe nasledujúcimi dávkami má byť najmenej 8-hodinový odstup.

Insomnia je veľmi častým nežiaducim účinkom, ktorý je často prechodný. Výskyt insomnie je možné znížiť tak, že sa dávka nebude užívať pred spaním (za predpokladu, že medzi dávkami je najmenej 8-hodinový odstup) alebo, ak je to klinicky indikované, znížením dávky.

Začiatková liečba

Začiatková dávka tabliet s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu je 150 mg podaných vo forme jednorazovej dennej dávky.

U pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na dávku 150 mg/deň, môže byť prospešné zvýšenie dávky na zvyčajnú cieľovú dávku pre dospelých, t. j. na 300 mg denne podávaných v dvoch denných dávkach po 150 mg.

Zvýšenie dávky nad 300 mg/deň

Zvýšenie dávky na maximálne 400 mg/deň, podávaných v dvoch denných dávkach po 200 mg, sa môže zväziť u pacientov, u ktorých nie je zjavné žiadne klinické zlepšenie po niekoľkých týždňoch liečby dávkou 300 mg/deň.

Pediatrická populácia

Wellbutrin SR sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4). Bezpečnosť a účinnosť Wellbutrinu SR u pacientov mladších ako 18 rokov nie je stanovená.

Použitie u starších pacientov

U niektorých starších pacientov nemožno vylúčiť zvýšenú citlivosť na bupropión, a preto môže byť vyžadovaná znížená frekvencia dávkovania a/alebo dávka (pozri časť 4.4).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Liečba pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má začať so zníženou frekvenciou dávkovania a/alebo dávkou, keďže bupropión a jeho metabolity sa môžu u takýchto pacientov akumulovať vo väčšom rozsahu ako zvyčajne (pozri časť 4.4).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Wellbutrin SR má byť podávaný opatrne pacientom s poruchou funkcie pečene. U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene sa má uvažovať o znížení frekvencie dávkovania, pretože je u nich zvýšená variabilita vo farmakokinetike (pozri časť 4.4).

Wellbutrin SR má byť zvlášť opatrne používaný u pacientov s ťažkou cirhózou pečene. U týchto pacientov dávka nesmie prekročiť 150 mg každý druhý deň (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Wellbutrin SR je kontraindikovaný u pacientov s precitlivenosťou na bupropión alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Wellbutrin SR je kontraindikovaný u pacientov so záchvatovými ochoreniami.

Wellbutrin SR je kontraindikovaný u pacientov, u ktorých dochádza k náhlemu vysadeniu alkoholu alebo sedatív.

Wellbutrin SR sa nesmie podávať pacientom, ktorí sú súčasne liečení inými liekmi obsahujúcimi bupropión, pretože incidencia záchvatov kŕčov je závislá od dávky.

Wellbutrin SR je kontraindikovaný u pacientov s bulímiou alebo anorexiou nervosa, diagnostikovanou v súčasnosti alebo v minulosti, pretože po podaní bupropiónu bola v tejto skupine pacientov pozorovaná vyššia incidencia záchvatov kŕčov.

Súčasné podávanie Wellbutrinu SR a inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) je kontraindikované. Medzi vysadením ireverzibilných MAO a začiatkom liečby Wellbutrinom SR má uplynúť aspoň 14 dní.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Záchvaty kŕčov

Odporúčaná dávka Wellbutrinu SR nemá byť prekročená, pretože bupropión je spojený s rizikom vzniku záchvatu kŕčov závislého od dávky. Pri podávaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu v dávkach do 400 mg/deň je incidencia záchvatov kŕčov približne 0,1 % (1/1 000).

Zdá sa, že riziko vzniku záchvatov pri užívaní Wellbutrinu SR je úzko spojené s prítomnosťou predispozičných rizikových faktorov. Wellbutrin SR sa má preto pacientom s jedným alebo viacerými predispozičnými stavmi k zníženému záchvatovému prahu podávať s nadmernou opatrnosťou. K nim patrí:

- úraz hlavy v anamnéze,
- tumor centrálného nervového systému,
- záchvaty kŕčov v anamnéze,
- súčasné podávanie iných liečiv, o ktorých je známe, že znižujú záchvatový prah.

Pri klinických situáciách spojených so zvýšeným rizikom záchvatov je nutná opatrnosť. Patria sem: nadmerné užívanie alkoholu alebo sedatív (pozri časť 4.3), diabetes liečený hypoglykemikami alebo inzulínom a používanie stimulancií alebo anorektík.

Wellbutrin SR sa musí vysadiť a nesmie sa odporúčať u pacientov, u ktorých sa počas liečby vyskytne záchvat kŕčov.

Reakcie z precitlivenosti

Ak u pacientov dôjde počas liečby k reakciám z precitlivenosti (pozri časť 4.8), Wellbutrin SR má byť okamžite vysadený. Lekári si majú byť vedomí toho, že príznaky môžu pretrvávať aj po vysadení Wellbutrinu SR, preto musia zabezpečiť náležité klinické sledovanie.

Porucha funkcie pečene

Bupropión sa v rozsiahlej miere metabolizuje v pečeni na aktívne metabolity, ktoré sú ďalej metabolizované. U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike bupropiónu pri porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, ale plazmatické hladiny bupropiónu vykazovali vyššiu variabilitu medzi jednotlivými pacientmi. Preto sa má Wellbutrin SR opatrne podávať pacientom s poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene sa má uvažovať o znížení frekvencie dávkovania (pozri časti 4.2 a 5.2).

Wellbutrin SR má byť zvlášť opatrne podávaný pacientom s ťažkou cirhózou pečene. U týchto pacientov je požadované zníženie frekvencie dávkovania, keďže maximálne plazmatické hladiny bupropiónu sú značne zvýšené a akumulácia sa vyskytuje pravdepodobne u týchto pacientov vo väčšom rozsahu ako zvyčajne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Všetci pacienti s poruchou funkcie pečene musia byť prísne monitorovaní pre možné nežiaduce účinky (napr. insomnia, sucho v ústach, záchvaty kŕčov), ktoré môžu signalizovať vysoké hladiny liečiva alebo jeho metabolitov.

Porucha funkcie obličiek a starší pacienti

Bupropión sa v rozsiahlej miere metabolizuje v pečeni na aktívne metabolity, ktoré sú ďalej metabolizované a vylučované obličkami. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je preto potrebné začať liečbu s nižšou frekvenciou dávkovania a/alebo nižšími dávkami, keďže bupropión a jeho metabolity sa môžu u takýchto pacientov akumulovať vo väčšom rozsahu ako zvyčajne (pozri časť 5.2). Pacienti musia byť prísne monitorovaní pre možné nežiaduce účinky (napr. insomnia, sucho v ústach, záchvaty kŕčov), ktoré môžu signalizovať vysoké hladiny liečiva alebo jeho metabolitov.

Klinická skúsenosť s bupropiónom neukázala žiadne rozdiely v tolerancii medzi staršími a inými dospelými pacientmi. Avšak väčšia senzitivita na bupropión u starších jedincov sa nedá vylúčiť, preto môže byť potrebná znížená frekvencia dávkovania a/alebo dávka (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia do 18 rokov

Liečba antidepresívami je spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok a samovražedného správania u detí a dospievajúcich s depresívnou poruchou a inými psychiatrickými poruchami.

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňoch liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti so suicidálnymi príhodami v anamnéze alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania pri užívaní antidepresív v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať.

Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Je potrebné si uvedomiť, že nástup niektorých neuropsychiatrických symptómov môže súvisieť buď so základným stavom ochorenia, alebo s užívaním lieku (pozri nižšie uvedené Neuropsychiatrické symptómy zahŕňajúce mániu a bipolárnu poruchu a časť 4.8).

U pacientov, u ktorých dôjde ku klinickému zhoršeniu (vrátane vzniku nových symptómov) a/alebo ku vzniku samovražedných predstáv/správania, sa má zvážiť zmena režimu liečby vrátane možného vysadenia lieku, hlavne ak sú tieto príznaky ťažké, vzniknú náhle, alebo ak neboli súčasťou prejavujúcich sa symptómov pacienta.

Neuropsychiatrické symptómy zahŕňajúce mániu a bipolárnu poruchu

Bol hlásený výskyt neuropsychiatrických symptómov (pozri časť 4.8). Pozorované boli hlavne psychotické symptómy a symptómy mánie, predovšetkým u pacientov so psychiatrickým ochorením v anamnéze. Depresívna epizóda môže byť okrem toho začiatočným prejavom bipolárnej poruchy. Všeobecne sa vie (aj keď to nie je preukázané v kontrolovaných štúdiách), že liečba takejto epizódy samotným antidepresívom môže zvýšiť pravdepodobnosť vyvolania zmiešanej/manickej epizódy u pacienta vystavenému riziku bipolárnej poruchy. Obmedzené klinické údaje o použití bupropiónu v kombinácii so stabilizátormi nálady u pacientov s bipolárnou poruchou v anamnéze poukazujú na nízku mieru prepnutia do mánie. Pred začatím liečby antidepresívom majú byť pacienti náležite vyšetrení, aby sa zistilo, či sa u nich vyskytuje riziko bipolárnej poruchy; takéto vyšetrenie môže zahŕňať detailné údaje z psychiatrickej anamnézy vrátane rodinnej anamnézy ohľadom výskytu samovrážd, bipolárnej poruchy a depresie.

Kardiovaskulárne ochorenie

Existujú obmedzené klinické skúsenosti s použitím bupropiónu na liečbu depresie u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. Pri používaní bupropiónu u týchto pacientov je potrebná opatrnosť. Bupropión však bol zvyčajne dobre tolerovaný v štúdiách odvykania od fajčenia u pacientov s ischemickým kardiovaskulárnym ochorením (pozri časť 5.1).

Krvný tlak

V štúdiu u nedepratívnych jedincov (zahŕňajúcej fajčiarov aj nefajčiarov) s neliečenou hypertenziou 1. stupňa nemal bupropión štatisticky významný vplyv na krvný tlak. Boli však obdržané spontánne hlásenia o zvýšení krvného tlaku (niekedy závažnom) (pozri časť 4.8) a súčasné používanie bupropiónu s nikotínovým transdermálnym systémom môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku (pozri časť 4.5).

Nevhodné cesty podania

Wellbutrin SR je určený len na perorálne použitie. Hlásená bola inhalácia rozdrvených tabliet alebo injekčné podanie rozpusteného bupropiónu, ktoré môžu viesť k rýchlemu uvoľňovaniu, rýchlejšej absorpcii a k potenciálnemu predávkovaniu. Keď bol bupropión podaný intranazálne alebo parenterálnou injekciou, boli hlásené záchvaty kŕčov a/alebo prípady smrti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bupropión je metabolizovaný na svoj hlavný aktívny metabolit hydroxybupropión hlavne prostredníctvom cytochrómu P450 IIB6 (CYP2B6) (pozri časť 5.2). Pri súčasnom podávaní Wellbutrinu SR a liečiv, ktoré ovplyvňujú izoenzým CYP2B6 (napr. orfenadrín, cyklofosfamid, ifosfamid, tiklopidín, klopidogrel) je nutná opatrnosť.

Aj keď bupropión nie je metabolizovaný izoenzýmom CYP2B6, štúdie s ľudským P450 *in vitro* ukázali, že bupropión a hydroxybupropión sú inhibítormi CYP2D6. Vo farmakokinetickej štúdiu na ľuďoch podávanie bupropiónu zvýšilo plazmatické hladiny dezipramínu. Tento účinok bol prítomný najmenej 7 dní po poslednej dávke bupropiónu. Súčasné podávanie liečiv metabolizovaných prevažne týmto izoenzýmom (ako napr. niektoré betablokátory, antiarytmiká, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká) je potrebné začať dávkou na spodnej hranici ich dávkovacieho rozsahu. Ak je Wellbutrin SR pridaný do liečebnej schémy pacienta, ktorý už užíva liečivo metabolizované CYP2D6, má sa zvážiť zníženie dávky pôvodného lieku, hlavne ak ide o liečivá s úzkym terapeutickým indexom (pozri časť 5.2).

Lieky, ktoré vyžadujú metabolickú aktiváciu prostredníctvom CYP2D6, aby boli účinné (napr. tamoxifén), môžu mať zníženú účinnosť, keď sa podávajú súbežne s inhibítormi CYP2D6 ako napríklad bupropión.

Aj keď citalopram nie je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2D6, v jednej štúdiu bupropión zvýšil C_{max} citalopramu o 30 % a AUC citalopramu o 40 %.

Súbežné podávanie digoxínu s bupropiónom môže viesť k zníženiu hladín digoxínu. U zdravých dobrovoľníkov došlo k zníženiu hodnoty AUC 0–24 h digoxínu a k zvýšeniu jeho renálneho klírens, na základe porovnania medzi štúdiami. Lekári by si mali byť vedomí, že hladiny digoxínu sa môžu zvýšiť po prerušení podávania bupropiónu a pacient má byť sledovaný pre prípadnú toxicitu digoxínu.

Vzhľadom na to, že bupropión je v rozsiahlej miere metabolizovaný, jeho klinickú účinnosť môže ovplyvniť súčasné podávanie liečiv, o ktorých je známe, že indukujú metabolizmus iných liečiv (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, ritonavir, efavirenz) alebo ho naopak inhibujú.

V skupine štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa preukázalo, že ritonavir (v dávke 100 mg dvakrát denne alebo 600 mg dvakrát denne) alebo ritonavir 100 mg plus 400 mg lopinaviru (liek Kaletra) dvakrát denne znížili expozíciu bupropiónu a jeho hlavných metabolitov v závislosti od dávky o približne 20 % a 80 % v uvedenom poradí. Podobne, efavirenz 600 mg raz denne počas dvoch týždňov znížil expozíciu bupropiónu o približne 55 %. Tento účinok ritonaviru/Kaletra a efavirenu sa predpokladá ako dôsledok indukcie metabolizmu bupropiónu. Pacienti užívajúci niektorý z týchto liekov s bupropiónom môžu potrebovať zvýšiť dávku bupropiónu, ale maximálna odporúčaná dávka sa nesmie prekročiť.

Aj keď klinické údaje neodhalili farmakokinetickú interakciu medzi bupropiónom a alkoholom, u pacientov, ktorí počas liečby bupropiónom pili alkohol, boli hlásené zriedkavé prípady neuropsychiatrických nežiaducich účinkov alebo znížená tolerancia alkoholu. Konzumácia alkoholu počas liečby bupropiónom sa musí minimalizovať alebo prerušiť.

Obmedzené klinické údaje poukazujú na vyššiu incidenciu neuropsychiatrických nežiaducich účinkov u pacientov užívajúcich bupropión súčasne s levodopou alebo amantadínom. Pri podávaní Wellbutrinu SR pacientom užívajúcim levodopu alebo amantadín je potrebná opatrnosť.

Viacnásobné perorálne dávky bupropiónu nemali štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku jednotlivej dávky lamotrigínu u 12 osôb a spôsobili len mierne zvýšenie AUC glukurovaného lamotrigínu.

Interakcie týkajúce sa laboratórných testov

Bolo hlásené, že bupropión interferuje s testami, ktoré sa používajú pri rýchlom vyšetrení moču na obsah určitých liečiv, čo môže viesť k falošným pozitívnym výsledkom, najmä ak ide o amfetamíny. K potvrdeniu pozitivity testov je potrebné zvážiť použitie viacerých špecifických alternatívnych chemických metód.

Štúdie svedčia o tom, že expozícia bupropiónu môže byť zvýšená vtedy, keď sa tablety s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu užívajú s jedlom (pozri časť 5.2).

Súčasné používanie Wellbutrinu SR a nikotínového transdermálneho systému (NTS) môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve bupropiónu na ľudskú fertilitu. Reprodukčná štúdia na potkanoch neodhalila žiadnu poruchu fertility (pozri časť 5.3).

Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie zamerané na výsledky gravidít po užívaní bupropiónu matkami v prvom trimestri hlásili súvislosť so zvýšeným rizikom niektorých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií. Tieto zistenia nie sú konzistentné naprieč štúdiami. Predpisujúci lekári budú musieť zvážiť možnosť alternatívnych terapií u žien, ktoré sú tehotné alebo ktoré plánujú otehotnieť, a bupropión majú predpísať iba v prípade, že očakávané prínosy sú väčšie ako možné riziká.

Prospektívne zistený podiel vrodených srdcových defektov pri graviditách s prenatalnou expozíciou bupropiónu v prvom trimestri udávaný v medzinárodnom registri gravidít bol 9/675 (1,3 %).

V retrospektívnej štúdii využívajúcej databázu riadenej starostlivosti (n = 7 005 detí) sa nezistil vyšší podiel vrodených chýb (2,3 %) alebo kardiovaskulárnych defektov (1,1 %) spojených s expozíciou bupropiónu v prvom trimestri (n = 1 213) oproti používaniu iných antidepresív v prvom trimestri (n = 4 743 detí; 2,3 % pre vrodené chyby a 1,1 % pre kardiovaskulárne defekty) alebo používaniu bupropiónu po prvom trimestri (n = 1 049 detí; 2,2 % pre vrodené chyby a 1,0 % pre kardiovaskulárne defekty).

V retrospektívnej analýze prípadov a kontrol („case-control“), v ktorej boli použité údaje získané v národnej štúdii prevencie vrodených chýb („National Birth Defects Prevention Study“), bolo zahrnutých 12 383 dojčiat ako prípadov a 5 869 dojčiat ako kontrol. Zistila sa štatisticky významná súvislosť medzi výskytom srdcového defektu ľavého výtokového traktu u dojčiat a použitím bupropiónu v skorom štádiu gravidity hláseným samotnými matkami (n = 10; korigovaný pomer šancí („Overall Risk“), OR = 2,6; 95 % interval spoľahlivosti („Confidence Interval“), CI 1,2; 5,7). Nezistila sa žiadna súvislosť medzi použitím bupropiónu matkami a akýmkoľvek iným typom srdcového defektu alebo so všetkými kategóriami srdcových defektov posudzovaných kombinovane.

Ďalšia analýza prípadov a kontrol, v ktorej boli použité údaje získané v štúdii vrodených defektov, ktorú uskutočnilo Slone Epidemiology Center („Slone Epidemiology Center Birth Defects Study“), zahŕňala 7 913 dojčiat ako prípadov srdcových defektov a 8 611 dojčiat ako kontrol. V tejto analýze sa nezistilo štatisticky významné zvýšenie srdcových defektov ľavého výtokového traktu pri použití bupropiónu matkami (n = 2; korigovaný pomer šancí OR = 0,4; 95 % CI 0,1; 1,6). Zistila sa však štatisticky významná súvislosť pri defektoch komorového septa (n = 17; korigovaný pomer šancí OR = 2,5; 95 % CI 1,3; 5,0) po použití bupropiónu v monoterapii v priebehu prvého trimestra.

Dojčenie

Bupropión a jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka, preto sa má matkám odporučiť, aby počas užívania Wellbutrinu SR nedožčili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Podobne ako ostatné lieky ovplyvňujúce CNS aj bupropión môže ovplyvniť schopnosť vykonávať úlohy, ktoré vyžadujú úsudok alebo motorické a kognitívne zručnosti. Pacienti majú preto pred vedením vozidla alebo obsluhou stroja dostatočne zvážiť, či Wellbutrin SR neovplyvní nepriaznivo ich výkonnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Nižšie uvedený zoznam poskytuje informácie o nežiaducich účinkoch stanovených na základe klinických skúseností. Sú rozdelené podľa triedy orgánových systémov.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa kategórií frekvencie stanovených podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme:	Anémia, leukopénia a trombocytopénia
Poruchy imunitného systému*	Časté:	Reakcie z precitlivenosti ako je urtikária
	Veľmi zriedkavé:	Závažnejšie reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce angioedém, dyspnoe/bronchospazmus a anafylaktický šok Artralgia, myalgia a horúčka boli taktiež hlásené v súvislosti s vyrážkou a inými príznakmi svedčiacimi o oneskorenej precitlivenosti. Tieto príznaky môžu pripomínať sérovú chorobu.
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté:	Anorexia
	Menej časté:	Zníženie telesnej hmotnosti
	Veľmi zriedkavé:	Zmeny v hladinách cukru v krvi
	Neznáme:	Hyponatriémia
Psychické poruchy	Veľmi časté:	Insomnia
	Časté:	Agitovanosť, úzkosť
	Menej časté:	Depresia, zmätenosť
	Veľmi zriedkavé:	Agresivita, nepriateľstvo, podráždenosť, nepokoj, halucinácie, abnormálne sny, depersonalizácia, bludy, paranoidné predstavy
	Neznáme:	Suicidiálne myšlienky a suicidiálne správanie**
Poruchy nervového systému	Veľmi časté:	Bolesť hlavy
	Časté:	Tremor, závrat, poruchy vnímania chuti
	Menej časté:	Porucha koncentrácie
	Zriedkavé:	Záchvaty (pozri časť 4.4)
	Veľmi zriedkavé:	Dystónia, ataxia, parkinsonizmus, porucha koordinácie, porucha pamäti, parestézia, synkopa
Poruchy oka	Časté:	Poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	Časté:	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté:	Tachykardia
	Veľmi zriedkavé:	Palpitácie
Poruchy ciev	Časté:	Zvýšenie krvného tlaku (niekedy závažné), návaly horúčavy
	Veľmi zriedkavé:	Vazodilatácia, posturálna hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté:	Sucho v ústach, tráviace ťažkosti zahŕňajúce nauzeu a dávenie
	Časté:	Bolesť brucha, zápcha
Poruchy pečene	Veľmi zriedkavé:	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, žltáčka,

a žľových ciest		hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva*	Časté:	Vyrážka, pruritus, potenie
	Veľmi zriedkavé:	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé:	Zášklby
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé:	Časté močenie a/alebo retencia moču, inkontinencia moču
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté:	Horúčka, bolesť na hrudníku, asténia

*Pozri taktiež „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ a „Poruchy imunitného systému“

**Prípady suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania boli hlásené počas liečby alebo skoro po ukončení liečby bupropiónom (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy a príznaky

Okrem prejavov uvedených v nežiaducich účinkoch došlo pri predávkovaní k príznakom zahŕňajúcim ospalosť, stratu vedomia a zmeny EKG ako sú poruchy vedenia vzruchu (vrátane predĺženia QRS komplexu) alebo arytmie; hlásené boli prípady predávkovania končiace smrťou.

Liečba

V prípade predávkovania sa odporúča hospitalizácia. Musí sa sledovať EKG a životné funkcie. Zabezpečte voľné dýchacie cesty, oxygenáciu a ventiláciu. Odporúča sa použiť aktívne uhlie. Pre bupropión nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ďalší postup má byť na základe klinickej indikácie alebo v prípade dostupnosti, na základe odporúčaní národného toxikologického centra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva. ATC kód: N06AX12.

Mechanismus účinku

Bupropión je selektívny inhibítor spätného vychytávania katecholamínov (noradrenalínu a dopamínu) s minimálnym účinkom na reabsorpciu indolamínov (sérotonín) a neinhibuje monoaminoxidázu. Aj keď mechanizmus účinku bupropiónu, ako aj ďalších antidepresív, nie je známy, predpokladá sa, že tento účinok je sprostredkovaný noradrenergými a/alebo dopamínernými mechanizmami.

Klinická farmakológia

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov sa v porovnaní s placebom nepozoroval žiadny klinicky významný účinok tabliet s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu (450 mg/deň) na QTcF interval po 14 dňoch podávania dávky do dosiahnutia rovnovážneho stavu.

Klinické štúdie

Tablety s predĺženým uvoľňovaním (SR) bupropiónu sú biologicky rovnocenné tabletám s okamžitým uvoľňovaním (IR) bupropiónu v rovnovážnom stave. Účinnosť bupropiónu SR v liečbe depresie bola preukázaná v dvoch 8-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov liečených ambulantne. V prvej štúdiu s fixnou dávkou bol bupropión SR v dávkach 150 mg/deň a 300 mg/deň lepší ako placebo v celkovom skóre HAM-D, v CGI skóre závažnosti a v CGI skóre zlepšenia. V druhej štúdiu s flexibilnou dávkou bol bupropión SR v dávke 50 až 150 mg podávanej jedenkrát denne lepší ako placebo v celkovom skóre HAM-D, v skóre MADRS, v CGI skóre závažnosti a zlepšenia a bupropión SR v dávke 50 až 150 mg podávanej dvakrát denne sa priblížil k štatisticky významnej odlišnosti od placeba vo všetkých štyroch škálach depresie.

U bupropiónu SR sa taktiež preukázala antidepresívna účinnosť porovnateľná so SSRI - sertralínom, fluoxetínom a paroxetínom, v kontrolovaných štúdiách u pacientov liečených ambulantne po dobu trvania 16 týždňov. Prvá štúdia bola 16-týždňová, kontrolovaná štúdia u dospelých pacientov liečených ambulantne porovnávajúca bupropión SR v dávke 150 až 300 mg/deň so sertralínom v dávke 50 až 200 mg/deň. Po tejto štúdiu nasledovali dve placebom kontrolované, 8-týždňové štúdie porovnávajúce bupropión SR (150 až 400 mg/deň) a sertralín (50 až 200 mg/deň) u dospelých pacientov liečených ambulantne; dve placebom kontrolované, 8-týždňové štúdie porovnávajúce bupropión SR (150 až 400 mg/deň) a fluoxetín (20 až 60 mg/deň) u dospelých pacientov liečených ambulantne; a jedna 6-týždňová, kontrolovaná štúdia porovnávajúca bupropión (100 až 300 mg/deň) a paroxetín (10 až 40 mg/deň) u starších pacientov liečených ambulantne. Vo všetkých štúdiách mali bupropión SR a SSRI porovnateľnú účinnosť v liečbe depresie meranú celkovým skóre HAM-D, CGI skóre zlepšenia a závažnosti. Výskyt sexuálnej dysfunkcie (podľa kritérií DSM-IV a hodnotenej prostredníctvom pohovorov vedených skúšajúcim) bol významne vyšší u SSRI - fluoxetínu a sertralínu, ako u bupropiónu. Bupropión sa okrem toho spájal s nižším výskytom sedácie vo všetkých štúdiách so SSRI.

Účinnosť tabliet s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu v prevencii relapsu depresie bola potvrdená v dlhodobých (52-týždňových) štúdiách prevencie relapsu u dospelých pacientov liečených ambulantne. Pacienti, ktorí reagovali na 8-týždňovú, otvorenú liečbu tabletami s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu v dávke 300 mg/deň, boli randomizovaní na rovnakú dávku bupropiónu s predĺženým uvoľňovaním alebo na placebo. Pacienti pokračujúci v liečbe tabletami bupropiónu s predĺženým uvoľňovaním mali významne nižšiu mieru relapsu v nasledujúcich 44 týždňoch v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Bupropión bol počas dlhodobej liečby dobre tolerovaný, bez klinicky významných zmien od východiskového stavu životných funkcií a so stredne významným priemerným znížením telesnej hmotnosti, ktoré narastalo s narastajúcou počiatočnou telesnou hmotnosťou.

V štúdiu ZYB40014 mali jedinci najmenej jeden z nasledujúcich stavov buď s kontrolovanou hypertenziou, alebo bez nej: infarkt myokardu v anamnéze, intervenčný zákrok na srdci v anamnéze, stabilná angína pectoris, ochorenie periférnych ciev alebo kongestívne srdcové zlyhávanie I. alebo II. stupňa. Aj keď títo pacienti boli starší, menej zdraví a fajčili cigarety dlhšiu dobu, účinnosť bupropiónu SR u týchto zdravotne oslabených pacientov bola zväčša porovnateľná s účinnosťou pozorovanou v skorších štúdiách s bupropiónom SR vo všeobecnej populácii fajčiarov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu zdravým dobrovoľníkom sú maximálne plazmatické koncentrácie bupropiónu dosiahnuté v priebehu 3 hodín.

Tri štúdie svedčia o tom, že expozícia bupropiónu môže byť zvýšená vtedy, keď sa tablety s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu užívajú s jedlom. Keď sa užívali po jedle, maximálna plazmatická koncentrácia bupropiónu (C_{max}) sa v troch štúdiách zvýšila o 11 %, 16 % a 35 %. Celková expozícia bupropiónu (AUC) sa v troch štúdiách zvýšila o 17 %, 17 % a 19 % (pozri časť 4.5).

Po dlhodobom podávaní 150 až 300 mg denne sa bupropión a jeho metabolity vyznačujú lineárnou kinetikou.

Distribúcia

Bupropión je v rozsiahlej miere distribuovaný so zdanlivým distribučným objemom v hodnote približne 2 000 l. Bupropión a hydroxybupropión sa mierne viažu na plazmatické proteíny (bupropión z 84 % a hydroxybupropión zo 77 %). Miera väzby treohydrobupropiónu na plazmatické proteíny je v porovnaní s bupropiónom asi polovičná.

Biotransformácia

Bupropión je u ľudí metabolizovaný v rozsiahlej miere. V plazme boli identifikované tri farmakologicky aktívne metabolity: hydroxybupropión a dva aminoalkoholové izoméry - treohydrobupropión a erytrohydrobupropión. Tieto môžu mať klinický význam, pretože ich plazmatické koncentrácie sú rovnako vysoké alebo vyššie ako plazmatické koncentrácie bupropiónu. Po jednorazovej dávke Wellbutrinu SR sa nepodarilo stanoviť erytrohydrobupropión v plazme. Aktívne metabolity sú ďalej metabolizované na neaktívne metabolity a vylučované močom.

In vitro štúdie svedčia o tom, že bupropión je metabolizovaný na svoj hlavný aktívny metabolit hydroxybupropión primárne prostredníctvom CYP2B6, zatiaľ čo cytochrómy P450 sa nezúčastňujú pri tvorbe treohydrobupropiónu (pozri časť 4.5).

Bupropión a hydroxybupropión sú relatívne slabými kompetitívnymi inhibítormi izoenzýmu CYP2D6, pričom *in vitro* hodnota K_i je u bupropiónu 21 a u hydroxybupropiónu je 13,3 mikromólu. U ľudských dobrovoľníkov, o ktorých bolo známe, že u nich dochádza k rozsiahlej metabolizácii prostredníctvom izoenzýmu CYP2D6, bolo výsledkom súčasného podávania bupropiónu a dezipramínu 2-násobné zvýšenie C_{max} dezipramínu a 5-násobné zvýšenie AUC dezipramínu. Tento účinok bol prítomný najmenej 7 dní po poslednej dávke bupropiónu. Bupropión nie je metabolizovaný prostredníctvom CYP2D6, preto sa nepredpokladá, že by dezipramín ovplyvnil farmakokinetiku bupropiónu. Pri podávaní Wellbutrinu SR so substrátmi izoenzýmu CYP2D6 je nutná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Ukázalo sa, že pri subchronickom podávaní u zvierat bupropión indukoval vlastný metabolizmus. U ľudí nie sú žiadne dôkazy o enzýmovej indukcii bupropiónu alebo hydroxybupropiónu u dobrovoľníkov alebo pacientov užívajúcich odporúčané dávky bupropiónu počas 10 až 45 dní.

Maximálne plazmatické koncentrácie hydroxybupropiónu sú približne 10-násobne vyššie ako maximálna koncentrácia pôvodného liečiva v rovnovážnom stave. Čas do dosiahnutia maximálnych koncentrácií erytrohydrobupropiónu a treohydrobupropiónu je podobný ako u hydroxybupropiónu.

V štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi, ritonavir v dávke 100 dvakrát denne znížil AUC bupropiónu o 22 % a C_{max} bupropiónu o 21 %. AUC metabolitov bupropiónu sa znížila o 0 % a C_{max} o 44 %. V druhej štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi, ritonavir v dávke 600 mg dvakrát denne znížil AUC bupropiónu o 66 % a C_{max} o 62 %. AUC metabolitov bupropiónu sa znížila o 42 % a C_{max} o 78 %.

V inej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi znížil liek Kaletra (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne) AUC a C_{max} bupropiónu o 57 %. AUC hydroxybupropiónu sa znížila o 50 % a C_{max} o 31 %.

Maximálne plazmatické koncentrácie hydroxybupropiónu a treohydrobupropiónu sa dosiahnu približne po 6 hodinách po podaní jednorazovej dávky Wellbutrinu SR.

Eliminácia

Po perorálnom podaní 200 mg ^{14}C -bupropiónu u ľudí bolo 87 % izotopom označenej látky zachytených v moči a 10 % v stolici. Frakcia dávky bupropiónu vylúčená v nezmenenej forme bola iba 0,5 %, čo je výsledok zodpovedajúci rozsiahlemu metabolizmu bupropiónu. Z tejto dávky ^{14}C bolo v moči vo forme aktívnych metabolitov zistených menej ako 10 %.

Stredná hodnota klírensu po perorálnom podaní bupropiónu je približne 200 l/hod. a stredná hodnota eliminačného polčasu bupropiónu je približne 20 hodín.

Eliminačný polčas hydroxybupropiónu je približne 20 hodín a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie lieku verzus časová krivka (AUC) v rovnovážnom stave je približne 17-násobkom plochy bupropiónu. Eliminačné polčasy treohydrobupropiónu (37 hodín) a erytrohydrobupropiónu (33 hodín) sú dlhšie ako u bupropiónu a hodnoty AUC v rovnovážnom stave sú u treohydrobupropiónu o 8-krát a u erytrohydrobupropiónu o 1,6-krát vyššie ako u bupropiónu. Rovnovážny stav bupropiónu a jeho metabolitov sa dosiahne v priebehu 8 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Farmakokinetické štúdie u starších pacientov ukázali rozdielne výsledky. Štúdia jednorazovej dávky ukázala, že farmakokinetika bupropiónu a jeho metabolitov u starších sa neodlišuje od farmakokinetiky u mladších dospelých. Iná farmakokinetická štúdia s jednorazovou a opakovanou dávkou poukázala na to, že akumulácia bupropiónu a jeho metabolitov sa môže u starších jedincov vyskytnúť v rozsiahlejšej miere. Klinická skúsenosť neidentifikovala rozdiely v tolerancii medzi staršími a mladšími pacientmi, ale väčšia senzitivita u starších sa nedá vylúčiť.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Eliminácia bupropiónu a jeho hlavných metabolitov môže byť znížená zhoršenou funkciou obličiek (pozri časť 4.4). Expozícia bupropiónu a/alebo jeho metabolitov bola zvýšená u pacientov s konečným štádiom zlyhania obličiek alebo so stredne ťažkou až závažne zhoršenou funkciou obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Farmakokinetika bupropiónu a jeho aktívnych metabolitov nebola štatisticky významne odlišná u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, hoci viac variability sa pozorovalo medzi jednotlivými pacientmi. U pacientov s ťažkou cirhózou pečene boli značne zvýšené hodnoty C_{max} (stredný rozdiel približne o 70 %) a AUC (3-násobne) bupropiónu a boli variabilnejšie, keď sa porovnali s hodnotami u zdravých dobrovoľníkov; polčas bol taktiež dlhší (približne o 40 %). U metabolitov boli stredné hodnoty C_{max} nižšie (približne o 30 až 70 %), stredné hodnoty AUC mali tendenciu byť vyššie (približne o 30 až 50 %), stredné hodnoty T_{max} boli oneskorené (približne o 20 h), stredné hodnoty polčasu rozpadu boli dlhšie (približne o 2- až 4-násobne) ako u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita/mutagenita

Štúdie onkogenity na myšiach a potkanoch nepotvrdili karcinogenitu u týchto druhov.

Reprodukčná toxicita

Fertilita

U potkanov, ktorým boli podávané dávky približne až 7-násobne vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí („maximum recommended human dose“, MRHD), po prepočte na mg/m², sa nepreukázalo poškodenie fertility.

Gravidita

Ani u potkanov, ani u králikov, ktorým boli podávané dávky približne až 11-násobne a 7-násobne vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (MRHD), v uvedenom poradí, po prepočte na mg/m² (v jednej zo štúdií na potkanoch bola expozícia dosiahnutá po vysokej dávke, 300 mg/kg/deň, 1,7-násobne vyššia ako u ľudí, po prepočte na hodnoty AUC v rovnovážnom stave), sa nepreukázala teratogenita. U králikov sa pozorovalo mierne zvýšenie výskytu odchýlok skeletu (zvýšený výskyt bežnej anatomickej odchýlky, ktorou je prídavné rebro v oblasti hrudníka, a oneskorená osifikácia článkov prstov) po podávaní dávok, ktoré boli rovnaké alebo vyššie ako maximálna dávka pre ľudí, a znížená hmotnosť plodu po podávaní dávok toxických pre matku. U mláďat samíc potkanov, ktorým bol bupropión podávaný pred párením a počas celého obdobia gravidity a laktácie, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri expozíciách, ktoré boli približne až 7-násobne vyššie ako MRHD po prepočte na mg/m².

Toxicita a/alebo farmakológia v štúdiách na zvieratách

V štúdiách na zvieratách sú pozorované zmeny pečene, ale odrážajú aktivitu induktora hepatálnych enzýmov. V klinických dávkach u ľudí nie je evidovaná žiadna enzýmová indukcia, čo poukazuje na to, že hepatálne nálezy u laboratórnych zvierat majú iba limitovaný význam v hodnotení rizika bupropiónu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Hypromelóza

Cysteín hydrochlorid monohydrát

Magnéziumstearát

Obal tablety

Album Opadry (OY-7300)

Opadry (YS-1-18202-A White)

Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Wellbutrin SR tablety s predĺženým uvoľňovaním sú balené v detských bezpečnostných blistroch (PA-ALU-PVC/papier-ALU) vložených do škatule.

Každé balenie obsahuje 30, 60 alebo 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Galvaniho 7/A
821 04 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0309/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. decembra 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2017