

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

Wellbutrin™
(Уелбутрин)

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 150 mg bupropion hydrochloride.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки с удължено освобождаване.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Wellbutrin е показан за лечение на депресивни състояния. След постигане на задоволително повлияване от терапията, приемът на Wellbutrin води до предотвратяване появата на рецидив или нов епизод на депресия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Таблетките Wellbutrin трябва да се поглъщат цели. Не трябва да се дъвчат или разчупват.

Възрастни

Начална терапия:

Началната доза е 150 mg (1 таблетка) веднъж дневно.

Ефектът на антидепресантите може да не се прояви в пълна степен през първите няколко седмици от лечението. Това важи и за Wellbutrin.

При липса на отговор към лечението с Wellbutrin в доза 150 mg дневно може да се назначи по-висока доза (максимална дневна доза 300 mg). Максималната еднократна доза не трябва да надхвърля 150 mg. Дозата се повишава до 150 mg два пъти дневно. Интервалът между приемите трябва да бъде поне 8 часа.

Поддържаща терапия:

Установено е, че остри епизоди на депресия изискват 6 или повече месеца лечение с антидепресанти. Установена е ефикасност на лечението с Wellbutrin (300 mg на ден) при продължително лечение (до 1 година).

Деца и подрастващи:

Не са провеждани изследвания върху безопасността и ефикасността от употреба на Wellbutrin при пациенти под 18 годишна възраст.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане:

Wellbutrin трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно увреждане.

Поради разлики във фармакокинетиката на продукта при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза, при такива лица трябва да се има предвид намаляване на дозата (виж 4.4).

При пациенти с тежка чернодробна цироза Wellbutrin трябва да се прилага особено внимание. При тези пациенти дозата не трябва да надхвърля 150 mg, приемани през ден (виж 4.4).

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 6481/2-12.02г.	
627/22.10.2002	Меню



4.3. Противопоказания

Wellbutrin е противопоказан за употреба при пациенти със свръхчувствителност към bupropion или някоя друга съставка на продукта.

Wellbutrin е противопоказан при пациенти с данни за гърчова симптоматика.

Wellbutrin съдържа bupropion. Не се препоръчва едновременен прием с други продукти, съдържащи bupropion, тъй като това може да доведе до поява на гърчове.

Wellbutrin е противопоказан при пациенти с минала или настояща диагноза булимия или анорексия нервоза. При тези пациенти се наблюдава нарастване на случаите с гърчове, ако при тях е назначен прием на бързодействащ (таблетки с бързо освобождаване на лекарственото вещество) bupropion.

Едновременната употреба на Wellbutrin и MAO инхибитори е противопоказана. Началото на лечението с Wellbutrin трябва да започне най-малко 2 седмици след спиране на приема на MAO инхибитори.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Препоръчаната доза Wellbutrin не трябва да се надвишава, поради дозозависимия риск от поява на гърчове при употреба на bupropion. При дози до максималната препоръчвана дневна доза (150 mg Wellbutrin два пъти дневно), честотата на поява на гърчове е около 0,1 % (1/1000).

Рискът от поява на гърчове при прием на bupropion е свързан с наличието на предразполагащи фактори. Поради това Wellbutrin трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с един или повече предразполагащи фактори, снижаващи прага на чувствителност спрямо провокирането на гърч. Това включва:

- анамнеза за предшестваща черепно-мозъчна травма;
- тумор на централната нервна система;
- анамнеза за гърчове;
- едновременен прием на други лекарства, снижаващи прага на чувствителност спрямо провокирането на гърч (напр. антипсихотици, антидепресанти, антималярийни лекарства, tramadol, theophylline, системни кортикостероиди, хинолони и седативни антихистамини).

При определени клинични условия, свързани с повишен риск от поява на гърчове се изисква особено внимание. Те включват алкохолна зависимост; внезапно спиране употребата на алкохол и седативни лекарства; захарен диабет, лекуван с перорални антидиабетни продукти или с инсулин; употреба на стимуланти или продукти, подтискащи апетита.

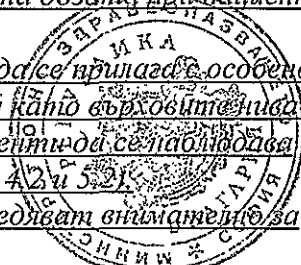
Приемът на Wellbutrin трябва да се преустанови и да не се възобновява при пациенти, при които се появи гърч по време на лечението с продукта.

Употребата на Wellbutrin трябва да се преустанови, ако по време на лечението пациентите са показали свръхчувствителност към продукта или анафилактични реакции, т.е. кожен обрив, сърбеж, уртикария, болки в гърдите, оток или диспнея. (вж 4.8).

Bupropion се метаболизира предимно в черния дроб до активни метаболити, които търпят по-нататъшен метаболизъм. Не са установени статистически значими разлики във фармакокинетиката на bupropion при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза в сравнение със здрави доброволци. Установени са обаче значителни разлики в плазмените нива на bupropion при отделните пациенти. Затова Wellbutrin трябва да се използва внимателно при лица с чернодробно увреждане и да се има предвид редуциране на дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (виж. 4.2 и 5.2).

При пациенти с тежка чернодробна цироза Wellbutrin трябва да се прилага с особено внимание. При тези пациенти се налага редуциране на дозата, тъй като върховите нива на bupropion са съществено повишени и вероятността при тези пациенти да се наблюдава акумулиране, в по-голяма степен от обичайното, е по-голяма (виж. 4.2 и 5.2).

Всички пациенти с чернодробно увреждане трябва да се проследяват внимателно за



поява на възможни нежелани реакции (безсъние, сухота в устата, гърчове), които могат да бъдат показателни за високи нива на лекарственото вещество или неговите метаболити.

Виргоріон се метаболизира предимно в черния дроб до активни метаболити, които търпят по-нататъшен метаболизъм и последваща екскреция през бъбреците. Затова лечението с Wellbutrin при лица с бъбречно увреждане трябва да бъде започнато с редуцирана доза, тъй като вероятността при тези пациенти да се наблюдава акумулиране на виргоріон и метаболитите му е по-голяма от обичайната. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за поява на възможни нежелани реакции (безсъние, сухота в устата, гърчове), които могат да бъдат показателни за високи нива на лекарственото вещество или неговите метаболити.

Клиничният опит не показва разлика в толерантността към продукта при пациенти в напреднала възраст (над 65 години) и при тези в зряла възраст. Не може, обаче, да бъде изключена по-голяма чувствителност при някои пациенти в напреднала възраст. При по-възрастни пациенти възможното наличие на влошена бъбречна функция може да изисква намаляване на дозата.

Както и при останалите антидепресанти, и по време на лечението с Wellbutrin е налице риск при пациенти с биполарно разстройство да се появят маниакални симптоми по време на депресивната фаза на тяхното заболяване, или да се активира латентна психоза при други податливи пациенти.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Проведените *in vitro* изпитвания показват, че виргоріон се метаболизира до главния активен метаболит - гидрохувиргоріон, основно от цитохром P450 2D6 (CYP2D6) (вж. 5.2).

Wellbutrin трябва да се прилага с внимание едновременно с лекарства, влияещи върху изоензим CYP2D6 (orphenadrine, cyclophosphamide, ifosfamide).

In vitro проучвания върху човешки P450 показват, че виргоріон и гидрохувиргоріон са инхибитори на изоензим CYP 2D6, въпреки че виргоріон не се метаболизира от този изоензим. В проучване върху фармакокинетиката при човека е установено, че приложението на виргоріон повишава плазмените нива на desipramine. Този ефект е налице най-малко 7 дни след приема на последната доза виргоріон. Ефектът от едновременната употреба на Wellbutrin с други лекарства, метаболизиращи се от CYP2D6 не е проучван. Поради тази причина при едновременен прием на Wellbutrin с лекарства, които се метаболизират основно от CYP2D6 изоензим (β-блокери, антиаритмични лекарствени продукти, селективни инхибитори на серотониновата обратна резорбция, трициклични антидепресанти, антипсихотици), е необходимо дозата им да се определя при по-ниски стойности на дозовия диапазон. Ако Wellbutrin се добави към терапевтичния режим на пациент, който се лекува с лекарства, метаболизиращи се от CYP2D6, е необходимо редуциране на дозата им, особено на тези с тясна терапевтична ширина (вж. 5.2).

Поради продължителния метаболизъм на виргоріон едновременното приложение с лекарства, индуциращи (т.е. carbamazepine, phenobarbitone, phenytoin) или инхибиращи метаболизма, може да повлияе върху клиничната му активност.

Съществуват ограничени клинични данни за по-висока честота на невропсихиатрични нежелани реакции при пациенти, приемащи едновременно виргоріон и levodopa или amantadine. Приложението на Wellbutrin с levodopa или amantadine да се извършва с повишено внимание.

Едновременната употреба на Wellbutrin и Никотинови Трансдермални Системи (NTS), може да доведе до повишаване на артериалното кръвно налягане.

4.6. Бременност и кърмене

Не е установено дали приема на Wellbutrin по време на бременност е безопасен.

Оценката на резултати от опити при животни не показва преки или косвени негативни



ефекти върху развитието на ембриона или плода, върху гестационния процес, пре- и постнаталното развитие.

При изследване с плъхове не се откриват промени във фертилитета.

Тъй като изследванията на репродуктивния процес при животните не винаги могат да бъдат изцяло отнесени спрямо човека, Wellbutrin може да се приема по време на бременност само в случаите, когато очакваните ползи са по-големи от възможните рискове.

Виргоріон и неговите метаболити се екскретират в млякото. По тази причина не се препоръчва прием на Wellbutrin от майки в периода на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарствата, повлияващи дейността на централната нервна система, в някои случаи могат да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини. Wellbutrin спада към тази група лекарства. Затова по време на прием се изисква повишено внимание при извършване на тези дейности.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Описаните по-нататък нежелани реакции са групирани по системи, както следва:

- *Общи:* треска, болка в гърдите, астеничен синдром.
 - *Сърдечно-съдова система:* тахикардия, вазодилатация, постурална хипотония, повишаване на артериалното кръвно налягане (в някои случаи тежкостепенно), зачервяване на лицето, синкоп.
 - *Централна нервна система:* гърчове (виж 4.4), безсъние, тремор, смущение на концентрацията, главоболие, замаяване, депресия, объркване, халюцинации, възбуда, тревожност, раздразнителност, враждебност, деперсонализация.
 - *Ендокринна система и обмяна на веществата:* анорексия, загуба на тегло.
 - *Храносмилателна система:* сухота в устата, гадене, повръщане, коремна болка, запек.
 - *Кожна / прояви на свръхчувствителност:* обрив, сърбеж, изпотяване. Реакции на свръхчувствителност, вариращи по тежест от уртикария до ангиоедем, диспнея/ бронхоспазъм и рядко анафилактичен шок. Наблюдавани са и арталгия, миалгия и повишена температура, придружени от обрив или други симптоми, типични за късно проявена свръхчувствителност. Тези прояви могат да наподобяват серумна болест.
- Рядко са докладвани еритема мултиформе и синдром на Stevens Johnson.
- *Сетива:* шум в ушите, нарушения в зрението, промени във вкуса.

4.9. Предозиране

Описан е случай на прием на доза, десетократно по-висока от предписаната. Освен до описаните по-горе нежелани реакции, предозирането води и до сънливост и загуба на съзнание.

Лечение: В случай на предозиране се препоръчва хоспитализация. Необходимо е осигуряване на проходими дихателни пътища, адекватна оксигенация и вентилация. При данни за скоросен прием е показан стомашен лаваж. Препоръчва се и приложение на активен въглен. Не е известен специфичен за виргоріон антидот.

5. Фармакологични данни

Фармакотерапевтична група с АТС код: N06A X12

5.1. Фармакодинамични свойства



Виргоріон е селективен инхибитор на обратната резорбция на катехоламини (норадреналин и допамин) в невроните. Повлиява слабо обратното навлизане на индоламини (серотонин) и не инхибира ензима моноаминоксидаза. Механизмът на действие на virgorion не е ясен. Това важи за повечето антидепресанти. Приема се, че действието на Wellbutrin се медира от норадренергични и/или допаминергични механизми.

5.2. Фармакокинетични свойства

▪ Резорбция

Върховите плазмени концентрации на virgorion след перорален прием на virgorion hydrochloride от здрави доброволци се достигат за 3 часа.

Фармакокинетиката на virgorion и неговите метаболити се запазва непроменена при редовен прием на 150 до 300 mg дневно. Резорбцията на virgorion не се повлиява значително от приема на храна.

▪ Разпределение

Virgorion притежава приблизителен обем на разпределение 2000 l. Virgorion и hydroxyvirgorion са свързани с плазмените протеини съответно в 84 % и 77 %.

Степента на свързване на threohydroxyvirgorion с плазмените протеини е около половината от степента на свързване на virgorion.

▪ Метаболизъм

При човека virgorion се метаболизира бавно. В плазмата се откриват три фармакологично активни метаболити: hydroxyvirgorion и аминокалкохолни изомери - threohydroxyvirgorion и erythrohydrovirgorion. Те имат клинично значение, защото плазмените им концентрации са същите или по-високи от тези на virgorion. След прием на една доза Wellbutrin, върховите плазмени концентрации на hydroxyvirgorion и threohydroxyvirgorion се достигат приблизително за 6 часа. Плазмената концентрация на erythrohydrovirgorion не може да бъде измерена след прием на една доза Wellbutrin. Активните метаболити се превръщат по-нататък в неактивни форми и се екскретират с урината.

Проведени *in vitro* изследвания показват, че virgorion се превръща в своя главен активен метаболит основно от CYP2B6, като ензимите цитохром P450 не участват в синтеза на threohydroxyvirgorion (виж. 4.5).

Virgorion и hydroxyvirgorion са сравнително слаби инхибитори на изоензима CYP2D6 със стойности на K_i съответно 21 и 13,3 μM . Едновременният прием на virgorion и desipramine води до дву- и петкратно повишение, съответно на C_{max} и AUC, за desipramine. Изследването е направено с доброволци, т. нар. бавни метаболитатори на CYP2D6 изоензим. Този ефект продължава най-малко 7 дни след приема на последната доза от Wellbutrin. Не се очаква desipramine да повлияе на фармакокинетиката на virgorion, защото virgorion не се метаболизира от CYP2D6. При едновременен прием на Wellbutrin със субстрати на CYP2D6 е необходимо състоянието на пациента да се проследява внимателно (виж.4.5).

При нередовен прием при лабораторни животни, virgorion индуцира собствения си метаболизъм. При доброволци или пациенти, приемащи предписани дози virgorion за период от 10 до 45 дни, не се доказва ензимна индукция от virgorion или hydroxyvirgorion.

▪ Елиминиране

След перорален прием на 200 mg ^{14}C -белязан virgorion при хора, 87 % от радиоактивната доза се откриват в урината и 10 % във фецеса. Екскретираната непроменена фракция от приетата доза virgorion е само 0,5 %. Това се дължи на бавния метаболизъм на virgorion. По-малко от 10 % от дозата ^{14}C -белязан virgorion се открива в урината под формата на активни метаболити.

Средната стойност на клирънса след перорален прием на virgorion е приблизително 200 l на час. Средното време за полуелиминиране на virgorion е около 20 часа.



Времето за полуелиминиране на hydroxybupropion е приблизително 20 часа. В състояние на насищане площта под кривата AUC е приблизително 17 пъти по-голяма от тази на bupropion. Времената за полуелиминиране на threohydroxybupropion и erythrohydroxybupropion са по-големи (съотв. 37 и 33 часа), като стойностите на AUC са съответно 8 и 1,6 пъти по-високи от тези за bupropion. Плазменото насищане с bupropion и неговите метаболити се достига за 8 дни.

▪ Пациенти с бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното заболяване върху фармакокинетиката на bupropion не е проучвано.

Намалената бъбречна функция може да повлияе върху елиминирането на главните метаболити на bupropion (виж. 4.4).

▪ Пациенти с чернодробно увреждане

В сравнително проучване на пациенти с лека до умерена тежест на чернодробна цироза и здрави доброволци не се установяват статистически значими разлики във фармакокинетиката на bupropion и активните му метаболити. Установени са обаче повече разлики между отделните пациенти.

При пациенти с тежка чернодробна цироза C_{max} и AUC на bupropion са съществено повишени (средна разлика съответно приблизително 70 % и трикратно) и по-вариабилни, сравнени със стойностите при здрави доброволци. Времето на полуелиминиране също е удължено (с около 40 %). По отношение на метаболитите, C_{max} е по-ниска (с около 30 до 70 %), AUC е с тенденция към повишаване (с около 30 до 50 %), T_{max} се удължава (приблизително 20 часа) и времето на полуелиминиране е удължено (приблизително дву- до четирикратно) в сравнение със здравите доброволци (виж 4.4).

▪ Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетичните изследвания при пациенти в напреднала възраст са показали променливи резултати. В проучване с прием на една доза Wellbutrin е установено, че фармакокинетиката на bupropion и неговите метаболити не се различава от тази при по-млади пациенти. Друго фармакокинетично проучване с еднократен и многократен прием на продукта е показало, че при по-възрастни пациенти в по-голяма степен е възможно акумулиране на bupropion и неговите метаболити. Клиничният опит не показва разлики в поносимостта към продукта при по-млади и по-възрастни пациенти, но не може да бъде изключена по-голяма чувствителност при по-възрастните.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследвания при мишки и плъхове показват липса на канцерогенност на продукта. Откритите при тези изследвания чернодробни промени отразяват действието на индукторите на чернодробните ензими. При приемане на терапевтични дози при човек не се откриват доказателства за ензимно индуциране. Това показва, че чернодробните промени, открити при лабораторни животни, имат ограничено значение за оценката на риска при прием на bupropion.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните средства и техните количества



<i>Съцевина:</i>	mg
Microcrystalline cellulose	198,50
Hypromellose	40,00
Cysteine hydrochloride monohydrate	7,50
Magnesium stearate	4,00
Филмово покритие:	
Opady OY-7300 White or Opadry YS-1-18202-A White	16,00
Hypromellose	
Macrogol	
Titanium dioxide	
Carnauba Wax	0,04
Edible black ink - for printing	

6.2. Физикохимични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи блистери (× 10 таблетки).
30 или 60 таблетки в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Няма описани

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 20000291

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Wellbutrin дата на първа регистрация САЩ - 30.12.1985 г.
Wellbutrin Sustained Release първа регистрация САЩ - 04.10.1996 г.
Дата на първа регистрация в България - 08.06.2000 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

08.06.2000 г.

GCT issue No 8, 13/09/2001

