

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

WELLBUTRIN 150 mg compresse a rilascio modificato.

WELLBUTRIN 300 mg compresse a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene bupropione cloridrato 150 mg o 300 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato.

Compresse 150 mg: compresse rotonde da bianco crema a giallo pallido con impresso con inchiostro nero da un lato "GS5FV" e senza impressioni dall'altro lato.

Compresse 300 mg: compresse rotonde da bianco crema a giallo pallido con impresso con inchiostro nero da un lato "GS5YZ" e senza impressioni dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

WELLBUTRIN è indicato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti

La dose iniziale raccomandata è di 150 mg, assunti una volta al giorno. Negli studi clinici non è stata stabilita la dose ottimale. Se non si osserva un miglioramento dopo 4 settimane di trattamento con 150 mg, la dose può essere aumentata a 300 mg, assunti una volta al giorno. È necessario un intervallo di almeno 24 ore tra le dosi successive.

Per il bupropione, l'insorgenza dell'azione terapeutica è stata osservata 14 giorni dopo l'inizio del trattamento. Come per tutti gli altri antidepressivi, il pieno effetto antidepressivo di WELLBUTRIN può non essere evidente fino a dopo diverse settimane di trattamento.

I pazienti affetti da depressione devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurare che siano liberi dai sintomi.

L'insonnia è un evento avverso molto comune ed è spesso transitoria. L'insonnia può essere ridotta evitando di assumere la dose al momento di andare a dormire (a condizione che ci siano almeno 24 ore tra le dosi).

Pazienti precedentemente trattati con WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato:

Quando i pazienti passano dal trattamento con le compresse di bupropione a rilascio prolungato, due volte al giorno, al trattamento con le compresse di WELLBUTRIN compresse a rilascio modificato, somministrare, quando possibile, la stessa dose giornaliera totale.

Popolazione pediatrica

L'uso di WELLBUTRIN non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza e l'efficacia di WELLBUTRIN in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono state determinate.

Anziani

L'efficacia negli anziani non è stata dimostrata in modo certo. In uno studio clinico i pazienti anziani hanno seguito lo stesso regime posologico utilizzato negli adulti (vedere Uso negli adulti). Non si può escludere una maggiore sensibilità in alcuni soggetti anziani.

Pazienti con compromissione epatica

WELLBUTRIN deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4). A causa di un aumento della variabilità della farmacocinetica nei pazienti con insufficienza da lieve a moderata, la dose raccomandata in tali pazienti è di 150 mg una volta al giorno.

Pazienti con danno renale

La dose raccomandata in questi pazienti è di 150 mg una volta al giorno, in quanto in tali pazienti il bupropione ed i suoi metaboliti attivi possono accumularsi in modo più elevato del solito (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse di WELLBUTRIN devono essere deglutite intere. Le compresse non devono essere tagliate, frantumate o masticate, in quanto ciò può portare ad un aumento del rischio di effetti avversi incluse le convulsioni.

Le compresse di WELLBUTRIN possono essere assunte con o senza cibo.

Sospensione della terapia

Sebbene non siano state osservate reazioni da sospensione (misurate come segnalazioni spontanee piuttosto che con scale di valutazione) negli studi clinici con WELLBUTRIN, dovrebbe essere preso in considerazione un periodo di riduzione graduale della dose. Il bupropione è un inibitore selettivo della ricaptazione neuronale delle catecolamine e non può essere escluso un effetto *rebound* o reazioni da sospensione.

4.3 Controindicazioni

WELLBUTRIN è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al bupropione o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

WELLBUTRIN è controindicato nei pazienti che assumono qualsiasi altro medicinale contenente bupropione, in quanto l'incidenza delle convulsioni è dose dipendente e per evitare il sovradosaggio.

WELLBUTRIN è controindicato nei pazienti affetti da patologie convulsive o con anamnesi positiva per convulsioni.

WELLBUTRIN è controindicato nei pazienti in cui sia presente un tumore del sistema nervoso centrale.

WELLBUTRIN è controindicato nei pazienti che, in qualsiasi momento durante il trattamento, interrompano bruscamente l'assunzione dell'alcol o di qualsiasi medicinale noto per essere associato al rischio di convulsioni in caso di sospensione (in particolare benzodiazepine e agenti benzodiazepino-simili).

WELLBUTRIN è controindicato nei pazienti con cirrosi epatica grave.

WELLBUTRIN è controindicato nei pazienti con diagnosi, attuale o precedente, di bulimia o anoressia nervosa.

L'uso concomitante di WELLBUTRIN e inibitori della monoaminoossidasi (MAO-inibitori) è controindicato. Devono trascorrere almeno 14 giorni tra l'interruzione dei MAO-inibitori irreversibili e l'inizio del trattamento con WELLBUTRIN. Per quanto riguarda i MAO-inibitori reversibili è sufficiente un periodo di 24 ore.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Convulsioni

La dose raccomandata di compresse a rilascio modificato di bupropione non deve essere superata, in quanto il bupropione è associato ad un rischio di convulsioni dose-correlato. L'incidenza complessiva delle convulsioni con le compresse a rilascio modificato di bupropione negli studi clinici con dosi fino a 450 mg al giorno è stata pari a circa 0,1%.

Esiste un aumento del rischio di convulsioni che si presentano con l'uso di WELLBUTRIN in presenza di fattori di rischio predisponenti che abbassano la soglia delle convulsioni. Pertanto, WELLBUTRIN deve essere somministrato con cautela in pazienti con una o più condizioni che predispongono ad un abbassamento della soglia delle convulsioni.

Tutti i pazienti devono essere valutati per i fattori di rischio predisponenti, che includono

- Somministrazione concomitante di altri medicinali noti per abbassare la soglia delle convulsioni (per esempio antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinoloni e antistaminici sedativi)
- Abuso di alcol (vedere anche paragrafo 4.3)
- Anamnesi di trauma cranico
- Diabete trattato con ipoglicemizzanti o insulina
- Uso di prodotti stimolanti o anoressizzanti

WELLBUTRIN deve essere sospeso, e non è raccomandato, nei pazienti che presentano convulsioni durante il trattamento.

Interazioni (vedere paragrafo 4.5)

A causa delle interazioni farmacocinetiche, i livelli plasmatici di bupropione o dei suoi metaboliti possono essere alterati, aumentando così il rischio di comparsa di effetti indesiderati (per esempio xerostomia, insonnia, convulsioni). Pertanto si deve prestare attenzione quando il bupropione è somministrato in concomitanza a medicinali che ne possano indurre o inibire il metabolismo.

Il bupropione inibisce il metabolismo operato dal citocromo P450 2D6. Si consiglia cautela nel caso siano somministrati contemporaneamente medicinali metabolizzati da tale enzima.

In letteratura è stato dimostrato che farmaci che inibiscono il CYP2D6 possono portare a concentrazioni ridotte di endoxifene, che è il metabolita attivo di tamoxifene. Pertanto l'uso di bupropione, che è un

inibitore del CYP2D6 deve essere evitato quando possibile durante il trattamento con tamoxifene (vedere paragrafo 4.5).

Neuropsichiatria

Suicidio/pensieri suicidi o peggioramento clinico

La depressione è associata ad un aumento del rischio di pensieri suicidi, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio).

Tale rischio persiste fino a che si verifica una remissione significativa. Poiché un miglioramento può non manifestarsi durante le prime settimane di trattamento, o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non compaia tale miglioramento. E' comune esperienza clinica che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Pazienti con anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio o che manifestano un grado significativo di ideazione suicida prima dell'inizio del trattamento, è noto che siano a rischio maggiore di ideazione suicida o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento.

Una meta-analisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo, in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicida nella fascia di età inferiore ai 25 anni dei pazienti trattati con gli antidepressivi rispetto a placebo.

La terapia farmacologica deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti in merito alla necessità di monitorare la comparsa di qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidi e cambiamenti del comportamento non usuali e, se tali sintomi si presentano, devono immediatamente consultare un medico. Si deve riconoscere che la comparsa di alcuni sintomi neuropsichiatrici può essere correlata o allo stato patologico di base o alla terapia farmacologica (vedere di seguito Sintomi neuropsichiatrici compresi mania e disturbo bipolare; vedere paragrafo 4.8).

Si deve prendere in considerazione la modifica del regime terapeutico, compresa la possibile interruzione del trattamento, nei pazienti che presentino la comparsa di ideazione/comportamenti suicidi, specialmente se tali sintomi sono gravi, con inizio improvviso, o non inclusi nella sintomatologia d'esordio.

Sintomi neuropsichiatrici compresi mania e disturbo bipolare

Sono stati riportati sintomi neuropsichiatrici (vedere paragrafo 4.8). In particolare, è stata osservata sintomatologia psicotica e maniacoale, principalmente in pazienti con anamnesi positiva per malattie psichiatriche. Inoltre episodi di depressione maggiore possono costituire la premessa di un disturbo bipolare. In generale si ritiene (sebbene non sia stabilito da studi clinici controllati) che trattare tale episodio solo con un antidepressivo possa aumentare la probabilità di manifestare un episodio misto/maniacoale nei pazienti a rischio per disturbo bipolare. Dati clinici limitati sull'uso di bupropione in associazione con stabilizzanti dell'umore in pazienti con anamnesi di disturbi bipolari, indicano una bassa percentuale di passaggio a mania. Prima di iniziare un trattamento con un antidepressivo, i pazienti devono essere adeguatamente selezionati per determinare se siano a rischio di disturbo bipolare; tale selezione deve includere una dettagliata anamnesi psichiatrica, compresa l'anamnesi familiare per suicidio, disturbo bipolare e depressione.

Dati nell'animale indicano un potenziale di abuso. Tuttavia, studi sulla possibilità di abuso nell'uomo e l'ampia esperienza clinica mostrano che il bupropione ha un basso potenziale di abuso.

L'esperienza clinica con il bupropione nei pazienti che ricevono terapia elettroconvulsivante (ECT) è limitata. Si deve esercitare cautela nei pazienti che ricevono terapia elettroconvulsivante (ECT) in concomitanza con il trattamento con bupropione.

Ipersensibilità

WELLBUTRIN deve essere immediatamente sospeso se i pazienti presentano reazioni di ipersensibilità durante il trattamento. I medici devono essere informati che i sintomi possono progredire o ripresentarsi a seguito della sospensione di WELLBUTRIN e si devono assicurare che il trattamento sintomatico sia somministrato per un periodo di tempo adeguato (almeno una settimana). I sintomi tipicamente includono rash cutaneo, prurito, orticaria o dolore toracico, ma reazioni più gravi possono includere angioedema, dispnea/broncospasmo, shock anafilattico, eritema multiforme o sindrome di Stevens-Johnson. Sono stati anche riportati artralgia, mialgia e febbre in associazione con rash o altri sintomi indicativi di ipersensibilità ritardata (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti i sintomi sono migliorati dopo la sospensione di bupropione e l'inizio del trattamento con antistaminici e corticosteroidi, e si sono risolti nel corso del tempo.

Malattie cardiovascolari

L'esperienza clinica nell'uso di bupropione per trattare la depressione in pazienti con malattie cardiovascolari è limitata. Si deve prestare attenzione se il bupropione viene impiegato in tali pazienti. Tuttavia, il bupropione è stato generalmente ben tollerato negli studi sulla cessazione dell'abitudine al fumo nei pazienti con malattia cardiovascolare ischemica (vedere paragrafo 5.1).

Pressione arteriosa

Il bupropione ha mostrato di non indurre aumenti significativi della pressione arteriosa nei pazienti non depressi con ipertensione allo stadio I. Tuttavia, nella pratica clinica, nei pazienti che assumevano bupropione è stata riportata ipertensione, che in alcuni casi è stata grave (vedere paragrafo 4.8) e ha richiesto un trattamento in acuto. Ciò è stato osservato in pazienti con e senza ipertensione pre-esistente.

La pressione arteriosa basale deve essere misurata all'inizio del trattamento, con controlli successivi in particolare nei pazienti con ipertensione pre-esistente. Si deve fare attenzione quando si sospende il trattamento con WELLBUTRIN se si osserva un aumento della pressione clinicamente significativo.

L'uso concomitante di bupropione e sistemi transdermici per il rilascio di nicotina può dar luogo ad aumenti della pressione arteriosa.

Gruppi specifici di pazienti

Popolazione pediatrica – Il trattamento con antidepressivi è associato con un aumento del rischio di pensieri e comportamenti suicidi in bambini ed adolescenti con disturbo depressivo maggiore ed altri disturbi psichiatrici.

Pazienti con compromissione epatica – Il bupropione è ampiamente metabolizzato a livello del fegato nei suoi metaboliti attivi; tali metaboliti vengono ulteriormente metabolizzati. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella farmacocinetica di bupropione nei pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata in confronto a volontari sani, ma i livelli plasmatici di bupropione hanno mostrato una variabilità più ampia tra i singoli pazienti. Pertanto WELLBUTRIN deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2).

Tutti i pazienti con compromissione epatica devono essere monitorati attentamente per la comparsa di possibili effetti indesiderati (per esempio insonnia, xerostomia, convulsioni) che potrebbero indicare livelli elevati del farmaco o dei metaboliti.

Pazienti con danno renale – Il bupropione è escreto principalmente nelle urine, sotto forma dei suoi metaboliti. Pertanto, nei pazienti con alterata funzionalità renale, bupropione ed i suoi metaboliti attivi possono accumularsi in modo più esteso dell'usuale. I pazienti devono essere monitorati attentamente per la comparsa di possibili effetti indesiderati (per esempio insonnia, xerostomia, convulsioni) che potrebbero indicare livelli elevati del farmaco o dei metaboliti (vedere paragrafo 4.2).

Anziani – L'efficacia non è stata mostrata in modo inequivocabile negli anziani. In una sperimentazione clinica, gli anziani hanno seguito lo stesso regime di dosaggio degli adulti (vedere paragrafi 4.2 Uso negli adulti e 5.2). Una maggiore sensibilità in alcuni individui anziani non può essere esclusa.

Interferenza con l'esame delle urine

Il bupropione, poiché ha una struttura chimica anfetamino-simile, interferisce con i test utilizzati in alcuni esami rapidi per la presenza di farmaci nelle urine, dando luogo a falsi positivi, in particolare per le anfetamine. Un risultato positivo deve essere generalmente confermato con un metodo più specifico.

Vie improprie di somministrazione

WELLBUTRIN è soltanto per uso orale. L'inalazione di compresse frantumate o l'iniezione di bupropione sono state segnalate e possono portare ad un rapido rilascio, assorbimento più rapido e potenziale sovradosaggio. Convulsioni e/o casi di morte sono stati segnalati con la somministrazione intra-nasale o con l'iniezione parenterale di bupropione.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché gli inibitori delle monoamino-ossidasi A e B aumentano anche la via catecolaminergica, con un meccanismo differente dal bupropione, l'uso concomitante di WELLBUTRIN ed inibitori delle monoaminoossidasi (MAO-inibitori) è controindicato (vedere paragrafo 4.3) in quanto esiste un aumento della possibilità di reazioni avverse a seguito della loro co-somministrazione. Devono trascorrere almeno 14 giorni tra l'interruzione dei MAO-inibitori irreversibili e l'inizio del trattamento con WELLBUTRIN. Per quanto riguarda i MAO-inibitori reversibili è sufficiente un periodo di 24 ore.

Effetti del bupropione su altri medicinali

Sebbene non metabolizzati dall'isoenzima CYP2D6, il bupropione ed il suo metabolita principale idrossibupropione, inibiscono la via del CYP2D6. La co-somministrazione di bupropione e desipramina a volontari sani noti per essere forti metabolizzatori dell'isoenzima CYP2D6 ha fatto registrare un grande aumento (2-5 volte) della C_{max} e della AUC della desipramina. L'inibizione del CYP2D6 si è mantenuta per almeno 7 giorni dall'ultima dose di bupropione.

La terapia concomitante con medicinali con ridotto indice terapeutico, che sono metabolizzati in modo predominante dal CYP2D6, deve essere iniziata alle dosi più basse dell'intervallo posologico del medicinale concomitante. Tali medicinali includono alcuni antidepressivi (per esempio desipramina, imipramina), antipsicotici (per esempio risperidone, tioridazina), beta-bloccanti (per esempio metoprololo), inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) ed antiaritmici Tipo 1C (per esempio propafenone, flecainide). Se WELLBUTRIN viene aggiunto al regime terapeutico di pazienti che assumono già tali medicinali, deve essere presa in considerazione la necessità di diminuire la dose del medicinale originale. In tali casi l'atteso beneficio del trattamento con WELLBUTRIN deve essere attentamente confrontato con i potenziali rischi.

I farmaci che richiedono l'attivazione metabolica da parte del CYP2D6 al fine di essere efficaci (es. tamoxifene), possono avere una ridotta efficacia quando somministrati in concomitanza con inibitori del CYP2D6, come il bupropione (vedere paragrafo 4.4).

Sebbene citalopram (un SSRI) non sia primariamente metabolizzato dal CYP2D6, in uno studio, il bupropione ha aumentato la C_{max} e l'AUC di citalopram del 30% e del 40%, rispettivamente.

La somministrazione concomitante di digossina e bupropione può ridurre i livelli di digossina. Sulla base di un confronto tra studi clinici, nei volontari sani, l' AUC_{0-24h} della digossina è diminuita e la clearance renale è aumentata. I medici devono essere consapevoli del fatto che i livelli di digossina possono aumentare con la sospensione di bupropione e che il paziente deve essere monitorato per la possibile tossicità della digossina.

Effetti di altri medicinali sul bupropione

Il bupropione è metabolizzato primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio substrati del CYP2B6: ciclofosfamide, ifosfamide e inibitori del CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può determinare un aumento dei livelli plasmatici di bupropione ed una riduzione dei livelli del metabolita attivo idrossibupropione. Le conseguenze cliniche dell'inibizione del metabolismo del bupropione indotto dall'enzima CYP2B6 e le conseguenti modifiche del rapporto bupropione-idrossibupropione non sono attualmente note.

Poiché il bupropione è metabolizzato in maniera preponderante, si consiglia cautela quando il bupropione è co-somministrato con medicinali noti per indurre il metabolismo (per esempio carbamazepina, fenitoina, ritonavir, efavirenz) o inibire il metabolismo (per esempio valproato), in quanto questi possono influenzarne efficacia clinica e tollerabilità.

In una serie di studi in volontari sani, ritonavir (100 mg due volte al giorno o 600 mg due volte al giorno) o ritonavir più lopinavir 400 mg due volte al giorno hanno ridotto l'esposizione di bupropione e dei suoi principali metaboliti in modo dose dipendente dal 20% all'80% circa (vedere paragrafo 5.2). In modo analogo, efavirenz 600 mg una volta al giorno per due settimane ha ridotto l'esposizione al bupropione di circa il 55% in volontari sani. Le conseguenze cliniche di una esposizione ridotta non sono chiare, ma possono includere una diminuita efficacia nel trattamento della depressione maggiore. I pazienti che ricevono uno di questi farmaci associato a bupropione possono necessitare di dosi incrementate di bupropione, ma la dose massima raccomandata per bupropione non deve essere superata.

Altre informazioni sulle interazioni

La somministrazione di WELLBUTRIN a pazienti che ricevono in concomitanza o levodopa o amantadina deve avvenire con cautela. Dati clinici limitati indicano una più elevata incidenza di effetti indesiderati (per esempio nausea, vomito ed eventi neuropsichiatrici – vedere paragrafo 4.8) nei pazienti trattati con bupropione in concomitanza con levodopa o amantadina.

Sebbene i dati clinici non evidenzino un'interazione farmacocinetica tra bupropione ed alcol, vi sono state rare segnalazioni di eventi avversi neuropsichiatrici o di ridotta tolleranza all'alcol in pazienti che hanno assunto alcol durante il trattamento con bupropione. Il consumo di alcol durante il trattamento con WELLBUTRIN deve essere ridotto al minimo o evitato.

Non esistono studi di farmacocinetica con bupropione e benzodiazepine in co-somministrazione. Considerando le vie metaboliche *in vitro*, non vi sono basi per giustificare tale interazione. In seguito a co-somministrazione di bupropione con diazepam in volontari sani, vi è stata meno sedazione rispetto alla sola somministrazione di diazepam.

Non vi è stata una valutazione sistematica dell'associazione di bupropione con antidepressivi (a parte desipramina e citalopram), benzodiazepine (a parte diazepam), o neurolettici. Anche l'esperienza clinica con l'Erba di San Giovanni è limitata.

L'uso concomitante di WELLBUTRIN e sistemi transdermici per il rilascio di nicotina può dare come risultato aumenti della pressione arteriosa.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Alcuni studi epidemiologici sugli esiti della gravidanza a seguito di esposizione materna al bupropione nel primo trimestre hanno riportato un'associazione con aumento del rischio di alcune malformazioni cardiovascolari congenite in particolare difetti del setto ventricolare e difetti cardiaci relativi al tratto di

efflusso ventricolare sinistro. Questi risultati non sono coerenti tra gli studi. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). WELLBUTRIN non deve essere usato in gravidanza. Le donne in gravidanza devono essere incoraggiate a smettere di fumare senza l'impiego di una terapia farmacologica.

Allattamento

Bupropione ed i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno umano. Una decisione se astenersi dall'allattamento al seno o astenersi dalla terapia con WELLBUTRIN deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il neonato e del beneficio della terapia con WELLBUTRIN per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di bupropione sulla fertilità umana. Uno studio di riproduzione nel ratto non ha mostrato segni di ridotta fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Come gli altri medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale, il bupropione può influenzare la capacità di eseguire compiti che richiedano attenzione o capacità motorie e cognitive. I pazienti devono pertanto esercitare cautela prima di guidare veicoli o di usare macchinari fino a che non siano ragionevolmente certi che WELLBUTRIN non influenzi negativamente la loro prestazione.

4.8 Effetti indesiderati

L'elenco di seguito riportato fornisce informazioni sugli effetti indesiderati identificati dall'esperienza clinica, suddivisi per incidenza e secondo la Classificazione per Sistemi e Organi.

Gli effetti indesiderati sono ordinati in base alla frequenza usando la seguente convenzione; molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Anemia, leucopenia e trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario*	Comune	Reazioni di ipersensibilità come orticaria.
	Molto raro	Reazioni di ipersensibilità più gravi comprese angioedema, dispnea/broncospasmo e shock anafilattico. Sono state riportate anche artralgia, mialgia e febbre in associazione con rash ed altri sintomi indicativi di ipersensibilità ritardata. Tali sintomi possono assomigliare alla malattia da siero.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
	Non comune	Perdita di peso
	Molto raro	Alterazioni del glucosio ematico
	Non nota	Iponatriemia
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Insonnia (vedere paragrafo 4.2)
	Comune	Agitazione, ansia
	Non comune	Depressione (vedere paragrafo 4.4), confusione

	Molto raro	Aggressività, ostilità, irritabilità, agitazione, allucinazioni, sogni anomali compresi incubi, depersonalizzazione, delirio, ideazione paranoica
	Non noto	Ideazione suicida e comportamento suicida***, psicosi
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Tremori, vertigini, alterazioni del gusto
	Non comune	Disturbi della concentrazione
	Raro	Convulsioni (vedere di seguito**)
	Molto raro	Distonia, atassia, Parkinsonismo, mancanza di coordinazione, riduzione della memoria, parestesie, sincope
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Acufeni
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Molto raro	Palpitazioni
Patologie vascolari	Comune	Aumento (a volte grave) della pressione arteriosa, arrossamenti
	Molto raro	Vasodilatazione, ipotensione posturale
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Xerostomia, disturbi gastrointestinali compresi nausea e vomito
	Comune	Dolore addominale, stipsi
Patologie epatobiliari	Molto raro	Incremento degli enzimi epatici, ittero, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*	Comune	Rash, prurito, sudorazione
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson, esacerbazione della psoriasi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Contrazioni muscolari
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Pollachiuria e/o ritenzione urinaria, incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Febbre, dolore toracico, astenia

* L'ipersensibilità si può manifestare come reazioni cutanee. Vedere "Disturbi del sistema immunitario" e "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo".

** L'incidenza delle convulsioni è circa dello 0,1% (1/1.000). Il tipo più comune di convulsioni sono le convulsioni tonico-cloniche generalizzate, un tipo di convulsioni che in alcuni casi può avere per risultato

confusione post-ictale o riduzione della memoria (vedere paragrafo 4.4).

*** Casi di ideazione suicida e comportamento suicida sono stati segnalati durante la terapia con bupropione o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa".

4.9 Sovradosaggio

È stata segnalata l'ingestione in acuto di dosi superiori di 10 volte la dose terapeutica massima. Oltre agli eventi riportati negli Effetti indesiderati, il sovradosaggio ha avuto per risultato sintomi che comprendevano sonnolenza, perdita di coscienza e/o modifiche dell'ECG quali disturbi della conduzione (compresi prolungamenti del QRS), aritmie e tachicardia. È stato inoltre segnalato prolungamento dell'intervallo QTc, ma questo è stato generalmente osservato in associazione ad un prolungamento del QRS e ad un aumento della frequenza cardiaca. Sebbene la maggior parte dei pazienti si sia ristabilita senza conseguenze, raramente sono stati riportati casi di decesso associato a bupropione in pazienti che avevano ingerito grandi quantità di farmaco in sovradosaggio.

Trattamento: in caso di sovradosaggio, si consiglia il ricovero in ospedale. Devono essere monitorati l'ECG e i segni vitali.

Deve essere assicurata un'adeguata pervietà delle vie aeree, ossigenazione e ventilazione. È raccomandato l'uso di carbone attivo. Non è noto alcun antidoto specifico per il bupropione. Ulteriori trattamenti andranno intrapresi sulla base del quadro clinico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri antidepressivi – Codice ATC N06AX12

Meccanismo d'azione

Il bupropione è un inibitore selettivo della ricaptazione neuronale delle catecolamine (noradrenalina e dopamina), con un minimo effetto sulla ricaptazione delle indolamine (serotonina) e non inibisce le monoaminoossidasi.

Non è noto il meccanismo d'azione del bupropione come antidepressivo. Tuttavia, si presume che la sua azione sia mediata da meccanismi noradrenergici e/o dopaminergici.

Efficacia clinica

L'attività antidepressiva del bupropione è stata studiata in un programma clinico effettuato in pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) che comprendeva un totale di 1155 pazienti trattati con WELLBUTRIN e 1868 pazienti trattati con WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato. Sette studi hanno esaminato l'efficacia di WELLBUTRIN: 3 sono stati condotti nell'Unione Europea a dosi fino a 300 mg al giorno e 4 sono stati condotti negli USA nell'ambito di un *range* di dosi flessibili fino a 450 mg al giorno. Inoltre 9 studi con WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato nel Disturbo Depressivo Maggiore sono stati considerati di supporto, basandosi sulla bioequivalenza delle compresse di

WELLBUTRIN (una volta al giorno) e WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato (due volte al giorno).

WELLBUTRIN ha dimostrato di essere statisticamente superiore al placebo in base alla valutazione del miglioramento del punteggio totale della *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) in uno dei due studi identici che utilizzavano dosi comprese nel *range* di 150-300 mg. Anche le percentuali di risposta e di remissione sono state significativamente, dal punto di vista statistico, più elevate con WELLBUTRIN rispetto al placebo. In un terzo studio nei pazienti anziani non è stata raggiunta una superiorità statistica rispetto al placebo nel parametro primario, riduzione media dei valori basali nella MADRS (nell'ambito dell'analisi *Last Observational Carried Forward*), sebbene effetti statisticamente significativi siano stati osservati in un'analisi secondaria (analisi sui casi osservati, *Observed Cases*).

Un beneficio significativo è stato osservato nell'*endpoint* primario in 2 dei 4 studi condotti negli USA con WELLBUTRIN (300-450 mg). Dei 2 studi positivi, uno era uno studio controllato con placebo in pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore e l'altro era uno studio controllato con confronto attivo in pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore.

In uno studio di prevenzione delle ricadute, i pazienti che rispondevano a 8 settimane di trattamento in acuto con WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato (300 mg al giorno), in aperto, sono stati randomizzati a WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato o a placebo per ulteriori 44 settimane. WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in confronto a placebo ($p < 0.05$) nella misura dell'*outcome* primario. L'incidenza del mantenimento dell'effetto durante il periodo di *follow-up* in doppio cieco di 44 settimane è stata del 64% e del 48%, rispettivamente per WELLBUTRIN compresse a rilascio prolungato e per placebo.

Sicurezza clinica

La proporzione di difetti congeniti cardiaci nelle gravidanze osservata prospetticamente con esposizione prenatale al bupropione nel primo trimestre era di 9/675 (1,3%) nell'International Pregnancy Registry. In uno studio retrospettivo non vi era maggiore proporzione di malformazioni congenite o malformazioni cardiovascolari tra più di mille primi trimestri di esposizione a bupropione rispetto all'uso di altri antidepressivi.

In un'analisi retrospettiva che ha utilizzato i dati del National Birth Defects Prevention Study, è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra il verificarsi di un difetto cardiaco di un tratto di efflusso sinistro nel neonato e l'uso materno auto-riferito di bupropione nelle fasi iniziali della gravidanza. Non è stata osservata alcuna associazione tra l'uso materno di bupropione e ogni altro tipo di difetto cardiaco o con tutte le categorie di difetti cardiaci combinati.

Un'ulteriore analisi dei dati dallo Slone Epidemiology Centre Birth Defects Study non ha trovato alcun aumento statisticamente significativo di difetti cardiaci del tratto di efflusso ventricolare sinistro con l'uso materno di bupropione. Tuttavia, un'associazione statisticamente significativa è stata osservata per difetti del setto ventricolare a seguito dell'uso di bupropione da solo durante il primo trimestre.

In uno studio condotto su volontari sani, non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo delle compresse di bupropione a rilascio modificato (450 mg/giorno) sull'intervallo QTcF in confronto a placebo dopo 14 giorni di somministrazione allo stato stazionario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale una volta al giorno di compresse a rilascio modificato di bupropione cloridrato 300 mg a volontari sani, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di circa 160 ng/ml si osservano dopo circa 5 ore. Allo *steady state* i valori di C_{max} e AUC di idrossibupropione sono circa 3 e 14 volte rispettivamente quelli di bupropione. La C_{max} di treidrobupropione allo *steady state* è simile a quella di bupropione e l'AUC superiore di circa 5 volte, mentre le concentrazioni plasmatiche di eritroidrobupropione sono confrontabili a quelle di bupropione. I livelli di picco plasmatico di idrossibupropione si raggiungono dopo 7 ore, mentre quelli di treidrobupropione e di eritroidrobupropione vengono raggiunti dopo 8 ore. L'AUC e la C_{max} di bupropione e dei suoi metaboliti attivi idrossibupropione e treidrobupropione aumentano in modo proporzionale alla dose nell'ambito di un *range* posologico di 50-200 mg a seguito di dosi singole e nell'ambito di un *range* posologico di 300-450 mg al giorno dopo somministrazione cronica.

La biodisponibilità assoluta di bupropione non è nota; tuttavia i dati relativi all'escrezione urinaria evidenziano che almeno l'87% della dose di bupropione viene assorbita.

L'assorbimento delle compresse a rilascio modificato di bupropione non è influenzato in modo significativo quando queste vengono assunte con il cibo.

Distribuzione

Il bupropione è ampiamente distribuito con un volume apparente di distribuzione di circa 2000 litri.

Il bupropione, l'idrossibupropione e il treidrobupropione si legano moderatamente alle proteine plasmatiche (84%, 77% e 42%, rispettivamente).

Il bupropione ed i suoi metaboliti attivi sono escreti nel latte umano. Studi nell'animale mostrano che il bupropione ed i suoi metaboliti attivi attraversano la barriera emato-encefalica e la placenta.

Gli studi di tomografia ad emissione di positroni (PET) eseguiti in volontari sani dimostrano che il bupropione penetra nel sistema nervoso centrale e si lega al trasportatore striatale per la ricaptazione della dopamina (circa il 25% con la dose di 150 mg due volte al giorno).

Biotrasformazione

Il bupropione nell'uomo è metabolizzato in modo estensivo. Nel plasma sono stati identificati tre metaboliti farmacologicamente attivi: idrossibupropione e gli isomeri amino-alcolici, treidrobupropione e eritroidrobupropione. Questi possono avere un'importanza clinica, in quanto le loro concentrazioni plasmatiche sono alte quanto quelle del bupropione o più alte. I metaboliti attivi sono ulteriormente metabolizzati a metaboliti inattivi (alcuni dei quali non sono stati completamente caratterizzati ma possono includere coniugati) ed escreti nelle urine.

Studi *in vitro* indicano che il bupropione è metabolizzato nel suo principale metabolita attivo idrossibupropione prevalentemente dal CYP2B6, mentre sono meno coinvolti CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 e 2E1. Al contrario, la formazione di treidrobupropione coinvolge la riduzione carbonilica ma non coinvolge gli isoenzimi del citocromo P450 (vedere paragrafo 4.5).

Il potenziale di inibizione del treidrobupropione e del eritroidrobupropione verso il citocromo P450 non è stato studiato.

Bupropione e idrossibupropione sono entrambi inibitori dell'isoenzima CYP2D6 con valori K_i di 21 e 13,3, μ M,rispettivamente (vedere paragrafo 4.5).

Nell'animale, il bupropione ha dimostrato di indurre il suo metabolismo a seguito di somministrazione sub-cronica. Nell'uomo, non vi è evidenza d'induzione enzimatica di bupropione o idrossibupropione in volontari o pazienti che ricevevano le dosi raccomandate di bupropione cloridrato per 10-45 giorni.

Eliminazione

A seguito della somministrazione orale nell'uomo di 200 mg di ¹⁴C-bupropione, sono state ritrovate nelle urine e nelle feci rispettivamente l'87% e il 10% della dose radioattiva. La frazione della dose di bupropione escreta imm modificata è stata solo dello 0,5%, un valore compatibile con l'esteso metabolismo di bupropione. Meno del 10% di tale dose di ¹⁴C è stata misurata nelle urine come metaboliti attivi.

La *clearance* apparente media a seguito di somministrazione orale del bupropione cloridrato è di circa 200 litri/ora e l'emivita di eliminazione media del bupropione è circa di 20 ore.

L'emivita di eliminazione dell'idrossibupropione è circa di 20 ore. Le emivite di eliminazione di treidrobupropione e eritroidrobupropione sono più lunghe (37 e 33 ore, rispettivamente) e i valori di AUC allo *steady state* sono 8 e 1,6 volte più alti di quelli del bupropione, rispettivamente. Lo *steady state* per il bupropione ed i suoi metaboliti è raggiunto entro 8 giorni.

Il rivestimento insolubile della compressa a rilascio modificato può rimanere intatto durante il transito gastrointestinale ed essere eliminato nelle feci.

Popolazioni speciali di pazienti:

Pazienti con danno renale

L'eliminazione di bupropione e dei suoi principali metaboliti attivi può essere ridotta in pazienti con funzionalità renale compromessa. Dati limitati in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale o con compromissione della funzione renale da moderata a grave indicano che l'esposizione al bupropione e/o ai suoi metaboliti è aumentata (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica del bupropione e dei suoi metaboliti attivi non differisce in modo statisticamente significativo nei pazienti con cirrosi lieve-moderata rispetto ai volontari sani, sebbene sia stata osservata una maggiore variabilità tra i singoli pazienti (vedere paragrafo 4.4). Per pazienti con cirrosi epatica grave, la C_{max} e la AUC del bupropione erano sostanzialmente aumentate (differenza media circa il 70% e 3 volte, rispettivamente) e più variabili quando confrontate con i valori dei volontari sani; anche l'emivita media era più lunga (di circa il 40%). Per l'idrossibupropione, la C_{max} media era più bassa (di circa il 70%), la AUC media tendeva ad essere più alta (di circa il 30%), la T_{max} media era ritardata (di circa 20 ore), e la media delle emivite era più lunga (di circa 4 volte) rispetto ai volontari sani. Per treidrobupropione e eritroidrobupropione, la C_{max} media tendeva ad essere più bassa (di circa il 30%), la AUC media tendeva ad essere più alta (di circa il 50%), la T_{max} media era ritardata (di circa 20 ore), e l'emivita media era più lunga (di circa 2 volte) rispetto ai volontari sani (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Studi di farmacocinetica negli anziani hanno mostrato risultati variabili. Uno studio con dose singola ha mostrato che la farmacocinetica del bupropione e dei suoi metaboliti negli anziani non differisce da quella nei giovani adulti. Un altro studio di farmacocinetica, a dose singola e multipla, ha indicato che l'accumulo di bupropione e dei suoi metaboliti può presentarsi in modo più esteso negli anziani. L'esperienza clinica non ha identificato differenze nella tollerabilità tra pazienti anziani e pazienti più giovani, ma non può essere esclusa una maggiore sensibilità nei pazienti più anziani (vedere paragrafo 4.4).

Rilascio *in-vitro* di bupropione con alcol

Test *in-vitro* mostrano che ad elevate concentrazioni di alcol (fino al 40%), bupropione è rilasciato più rapidamente dalla formulazione a rilascio modificato (fino al 20% si è dissolto a 2 ore) (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità riproduttiva condotti in ratti a livelli di esposizione simili a quelli ottenuti con la dose massima raccomandata nell'uomo (in base ai dati sistemici di esposizione) non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità, sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale.

Studi di tossicità riproduttiva condotti nei conigli trattati con dosi fino a 7 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su una base mg/m² (non sono disponibili dati sistemici sulle esposizioni) hanno rivelato solo un leggero aumento di variazioni scheletriche (aumento dell'incidenza di variazioni anatomiche comuni di una costola toracica accessoria e della ritardata ossificazione delle falangi). Inoltre, a dosi tossiche per la madre, è stata osservata una diminuzione del peso fetale dei conigli.

In studi nell'animale, dosi di bupropione molto più alte di quelle terapeutiche usate nell'uomo hanno causato, tra gli altri, i seguenti sintomi correlati alla dose: atassia e convulsioni nei ratti, debolezza generale, tremori ed emesi nei cani e aumento della letalità in entrambe le specie. A causa dell'induzione enzimatica negli animali ma non nell'uomo, le esposizioni sistemiche negli animali risultavano simili alle esposizioni sistemiche osservate nell'uomo alla massima dose raccomandata.

Alterazioni epatiche sono state osservate in studi nell'animale, ma queste riflettono l'azione di un induttore dell'enzima epatico. Alle dosi raccomandate nell'uomo, il bupropione non induce il proprio metabolismo. Questo suggerisce che i reperti epatici negli animali da laboratorio hanno solo una rilevanza limitata nella valutazione e nella definizione del rischio associato al bupropione.

I dati di genotossicità indicano che il bupropione è un debole mutageno batterico, ma non un mutageno nei mammiferi, e pertanto non è di interesse come agente genotossico nell'uomo. Studi nel topo e nel ratto confermano l'assenza di cancerogenesi in queste specie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Alcol polivinilico
Gliceril dibeenato

Rivestimento della compressa:

Primo rivestimento:	Secondo rivestimento:
Etilcellulosa	Macrogol 1450
Povidone K-90	Dispersione di copolimero di acido metacrilico etil acrilato (Eudragit L30 D-55)
Macrogol 1450	Silicio diossido
	Trietilcitrato

Inchiostro:

Inchiostro da stampa nero (Opacode S-1-17823).

Opacode S-1-17823 contenente fissante gomma lacca ~45% (20% esterificato) ferro ossido nero (E172) e ammonio idrossido 28%.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) di colore bianco opaco, contenente un essiccante in involucro metallico con una combinazione carbone/gel di silice e dotato di una chiusura a prova di bambino con membrana sigillata a caldo.

150 mg: 7, 30 e 90 (3x30) compresse.

300 mg: 7, 30 e 90 (3x30) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline S.p.A. – Via A. Fleming, 2 – Verona

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

150 mg compresse a rilascio modificato - 7 compresse	A.I.C. n.: 037685017
150 mg compresse a rilascio modificato - 30 compresse	A.I.C. n.: 037685029
150 mg compresse a rilascio modificato - 90 compresse	A.I.C. n.: 037685031
300 mg compresse a rilascio modificato - 7 compresse	A.I.C. n.: 037685043
300 mg compresse a rilascio modificato - 30 compresse	A.I.C. n.: 037685056
300 mg compresse a rilascio modificato - 90 compresse	A.I.C. n.: 037685068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

22 gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO