

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ WELLBUTRIN XR

150 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Bupropion hidrohlorid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 150 mg bupropion hidrohlorida.

Pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

WELLBUTRIN XR namijenjen je liječenju epizoda velike depresije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih

Preporučena početna doza je 150 mg jednom dnevno. U kliničkim ispitivanjima nije ustanovljena optimalna doza. Ako se nakon 4 sedmice liječenja dozom od 150 mg na dan ne primjećuje poboljšanje, doza se može povisiti na 300 mg jednom na dan. Razmak između dvije doze treba biti najmanje 24 sata.

Početak djelovanja bupropiona najčešće se primijeti nakon 14 dana od početka liječenja. Kao i kod svih antidepresiva, puni antidepresivni efekt se može primijetiti tek nakon nekoliko sedmica liječenja.

Pacijente s depresijom treba liječiti tokom perioda od najmanje 6 mjeseci kako bi bili sigurni da više nemaju simptoma.

Nesanica je vrlo često neželjeno dejstvo koje je često prolazno. Nesanica se može reducirati ako se izbjegava uzimanje lijeka prije spavanja (pod uslovom da je prošlo najmanje 24 sata između doza).

Pedijatrijska populacija

Wellbutrin XR nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina (vidi poglavlje 4.4). Sigurnost i efikasnost primjene Wellbutrina XR u pacijenata mlađih od 18 godina nije dokazana.

Stariji pacijenti

Efikasnost u starijih pacijenata nije nedvojbeno utvrđena. U kliničkim ispitivanjima stariji pacijenti slijedili su isti režim doziranja kao i odrasli (vidi Odrasli). Ne može se isključiti veća osjetljivost u nekih starijih osoba.

Pacijenti s oštećenjem jetre

Wellbutrin XR treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata s oštećenjem jetre (vidi poglavlje 4.4). Zbog povećane varijabilnosti u farmakokinetici kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, preporučena doza je 150 mg jednom na dan.

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Preporučena doza kod tih pacijenata je 150 mg jednom na dan, jer se bupropion i njegovi aktivni metaboliti kod takvih pacijenata akumuliraju više nego je uobičajeno (vidi poglavlje 4.4).

Način primjene

Wellbutrin XR tablete se gutaju cijele. Ne smiju se rezati, drobiti niti žvakati jer bi to moglo dovesti do povećanog rizika pojave neželjenih efekata uključujući konvulzije.

Wellbutrin XR tablete se mogu uzimati neovisno o obroku.

Prestanak liječenja

Iako u kliničkim ispitivanjima s Wellbutrinom XR nisu zabilježene reakcije karakteristične za prestanak liječenja (mjerene prema spontano prijavljenim reakcijama, a ne bodovnim ljestvicama), može se razmotriti period postepenog smanjenja doze. Bupropion je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja kateholamina u neuronima i ne može se isključiti povratak simptoma ili reakcije na prekid terapije.

4.3. Kontraindikacije

Wellbutrin XR je kontraindiciran kod pacijenata koji su preosjetljivi na bupropion ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.

Wellbutrin XR je kontraindiciran kod pacijenata koji istovremeno uzimaju neki drugi preparat koji sadrži bupropion jer je incidenca konvulzija ovisna o dozi i da bi se izbjeglo predoziranje.

Wellbutrin XR je kontraindiciran kod pacijenata koji imaju ili su nekada imali konvulzije.

Wellbutrin XR je kontraindiciran kod pacijenata koji imaju tumor centralnog nervnog sistema.

Wellbutrin XR je kontraindiciran kod pacijenata koji, bilo kada tokom liječenja, naglo prestaju uzimati alkohol ili lijekove za koje se zna da su povezani s rizikom od konvulzija prilikom prekida liječenja (naročito benzodiazepini ili lijekovi slični benzodiazepinima).

Wellbutrin XR je kontraindiciran kod pacijenata s teškom cirozom jetre.

Wellbutrin XR je kontraindiciran kod pacijenata sa sadašnjom ili prethodnom dijagnozom bulimije ili anorexiae nervosae.

Kontraindicirana je istovremena primjena Wellbutrina XR i inhibitora monoamino oksidaze (MAO). Treba proći najmanje 14 dana od prestanka uzimanja ireverzibilnih MAO inhibitora i započinjanja liječenja Wellbutrinom XR. Kod reverzibilnih MAO inhibitora dovoljan je period od 24 sata.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Konvulzije

Ne smije se prekoračiti preporučena doza bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem jer se uz bupropion veže rizik od konvulzija ovisan o dozi. Ukupna incidencija konvulzija s bupropion tabletama s prilagođenim oslobađanjem zabilježena u kliničkim ispitivanjima pri dozama do 450 mg na dan bila je oko 0,1% .

Postoji povećani rizik od konvulzija tokom liječenja Wellbutrinom XR ako su prisutni predisponirajući faktori rizika koji snižavaju prag tolerancije za konvulzije. Zbog toga Wellbutrin XR treba primjenjivati uz oprez kod pacijenata koji imaju jednu ili više predispozicija za niži prag tolerancije za konvulzije.

Kod svakog pacijenta treba procijeniti predisponirajuće faktore rizika koji uključuju:

- istovremenu primjenu drugih lijekova za koje se zna da snižavaju prag tolerancije za konvulzije (npr. antipsihotici, antidepresivi, antimalarici, tramadol, teofilin, sistemski steroidi, kinoloni i antihistaminici sa sedacijskim djelovanjem)
- alkoholizam (vidi i poglavlje 4.3)
- anamnezu traume glave
- dijabetes koji se liječi hipoglikemicima ili inzulinom
- upotrebu stimulativnih ili anorektičkih preparata

Liječenje Wellbutrinom XR treba prekinuti i ne započinjati ponovno kod pacijenata koji tokom liječenja dobiju konvulzije.

Interakcije (vidi poglavlje 4.5)

Uslijed farmakokinetičkih interakcija mogu se promijeniti plazmatski nivoi bupropiona ili njegovih metabolita, što može povećati mogućnost nastanka nuspojava (npr. suha usta, nesanica, konvulzije). Zato je potreban oprez kada se bupropion primjenjuje istovremeno s lijekovima koji mogu inducirati ili inhibirati metabolizam bupropiona.

Bupropion inhibira metabolizam posredovan citokromom P450 2D6. Preporučuje se oprez kad se istovremeno primjenjuju lijekovi koji se metaboliziraju putem tog enzima.

U literaturi je pokazano da lijekovi koji inhibiraju CYP2D6 mogu dovesti do sniženih koncentracija endoksifena koji je aktivni metabolit tamoksifena. Stoga se upotreba bupropiona, koji je inhibitor CYP2D6, kad god je to moguće, mora izbjegavati tokom liječenja tamoksifenom (vidjeti dio 4.5).

Neuropsihijatrijski simptomi

Samoubistvo/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubistva (dogadjaji povezani sa samoubistvom). Taj rizik traje sve dok ne dođe do značajne remisije. Budući da poboljšanje možda neće nastupiti tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ili duže, pacijente treba pažljivo pratiti sve dok ne dođe do poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo ukazuje da se rizik od samoubistva može povećati u ranim stadijima oporavka.

Pacijenti s anamnezom događaja vezanih uz suicid ili pacijenti koji pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja prije početka liječenja imaju povećan rizik od nastupa suicidalnih misli ili pokušaja samoubistva i treba ih pažljivo pratiti tokom liječenja.

U meta, placebo kontrolisanoj, analizi kliničkih ispitivanja s antidepresivima kod odraslih pacijenata s psihijatrijskim poremećajima, pokazalo se da je suicidalno ponašanje izraženije kod osoba mlađih od 25 godina u poređenju s placebom.

Tokom uzimanja lijeka pacijenti se moraju pažljivo nadgledati, naročito oni s povećanim rizikom i u ranoj fazi liječenja i nakon promjena doze. Pacijente (i njegovatelje pacijenata) treba upozoriti da je potrebno pratiti pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli i neobičnih promjena u ponašanju te odmah zatražiti savjet ljekara ako se takvi simptomi pojave.

Treba znati da pojava nekih neuropsihijatrijskih simptoma može biti povezana ili s osnovnom bolešću ili s lijekovima (vidi Neuropsihijatrijski simptomi uključujući maniju i bipolarni poremećaj, vidi poglavlje 4.8).

Treba razmotriti promjenu terapijskog režima, uključujući i mogućnost prekida terapije lijeka, kod pacijenata kod kojih se pojave suicidalne ideje/ponašanja, naročito ako su ti simptomi ozbiljni, nastupe naglo ili nisu bili prisutni prije liječenja.

Neuropsihijatrijski simptomi uključujući maniju i bipolarni poremećaj

Zabilježeni su neuropsihijatrijski simptomi (vidi Poglavlje 4.8). Uočena je psihotična i manična simptomatologija, pretežno kod pacijenata s prethodnom anamnezom psihičkih bolesti. Osim toga, epizoda velike depresije može biti početna slika bipolarnog poremećaja. Uopšteno se vjeruje (iako nije ustanovljeno u kontroliranim ispitivanjima) da liječenje takve epizode samo antidepresivom može povećati vjerovatnost precipitacije mješovite/manične epizode u pacijenata s rizikom od bipolarnog poremećaja. Ograničeni klinički podaci o primjeni bupropiona u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u pacijenata s anamnezom bipolarnog poremećaja ukazuju na nisku stopu prelaza u maniju. Prije započinjanja liječenja antidepresivom pacijente treba na odgovarajući način procijeniti, kako bi se odredilo imaju li rizik od bipolarnog poremećaja; takva procjena treba obuhvatiti detaljnu psihijatrijsku anamnezu, uključujući porodičnu anamnezu suicida, bipolarnog poremećaja i depresije.

Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju na potencijalnu mogućnost za zloupotrebu. Međutim, ispitivanja mogućnosti zloupotrebe u ljudi kao i veliko kliničko iskustvo pokazuju da bupropion ima mali potencijal za zloupotrebu.

Kliničko iskustvo s bupropionom u pacijenata koji primaju elektrokonvulzivnu terapiju (ECT) je ograničeno. Potreban je oprez u pacijenata koji primaju elektrokonvulzivnu terapiju istovremeno s liječenjem bupropionom.

Preosjetljivost

Liječenje Wellbutrinom XR treba odmah prekinuti ako pacijent razvije reakciju preosjetljivosti tokom liječenja. Ljekari trebaju znati da se simptomi mogu pojačati ili ponovno pojaviti nakon prestanka upotrebe Wellbutrina XR i moraju osigurati dovoljno dugo simptomatsko liječenje (najmanje sedam dana). Tipični simptomi uključuju osip kože, pruritus, urtikariju ili bol u prsima, ali teže reakcije mogu obuhvaćati angioedem, dispneju/bronhospazam, anafilaktički šok, erythema multiforme ili Stevens - Johnsonov sindrom. Artralgija, mijalgija i vrućica su također zabilježeni u kombinaciji s osipom i drugim simptomima koji ukazuju na kasniji nastup preosjetljivosti (vidi Poglavlje 4.8). U većine pacijenata simptomi se poboljšavaju nakon prekida liječenja bupropionom i započinjanja liječenja antihistaminicima ili kortikosteroidima te se s vremenom povlače.

Kardiovaskularna oboljenja

Kliničko iskustvo primjene bupropiona za liječenje depresije u pacijenata s kardiovaskularnim oboljenjem je nedovoljno. Bupropion u takvih pacijenata treba primjenjivati uz oprez. Međutim, bupropion se uopšteno dobro podnosi u ispitivanjima u indikaciji za pomoć pri prestanku pušenja u pacijenata s ishemijskom bolešću srca (vidi Poglavlje 5.1).

Krvni pritisak

Bupropion ne uzrokuje značajna povišenja krvnog pritiska u pacijenata s hipertenzijom prvog stepena koji nemaju depresiju. Međutim, u kliničkoj praksi je u pacijenata koji su primali bupropion zabilježena hipertenzija, koja ponekad može biti ozbiljna (vidi Poglavlje 4.8) i zahtijevati akutno liječenje. Ovo je zabilježeno i kod pacijenata s postojećom hipertenzijom kao i kod onih koji prije nisu imali hipertenziju.

Na početku liječenja treba utvrditi početnu vrijednost krvnog pritiska te ga kasnije kontrolisati, naročito kod pacijenata s postojećom hipertenzijom. Ako se uoči klinički značajno povišenje krvnog pritiska, treba razmotriti prestanak liječenja Wellbutrinom XR.

Istovremena primjena bupropiona i nekog nikotinskog transdermalnog sistema može rezultirati povišenjem krvnog pritiska.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija: Liječenje antidepresivima povezano je s povećanim rizikom od suicidalnog razmišljanja i ponašanja u djece i adolescenata koji pate od velike depresije i drugih psihičkih poremećaja.

Oštećenje funkcije jetre: Bupropion se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri u aktivne metabolite koji se dalje metaboliziraju. Nisu zabilježene statistički značajne razlike u farmakokinetici bupropiona između zdravih osoba i pacijenata s blagom i umjerenom cirozom jetre, ali je opažena veća varijabilnost plazmatskih nivoa bupropiona među pacijentima. Stoga Wellbutrin XR treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (vidi Poglavlje 4.2).

Sve pacijente s oštećenjem jetre treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava (npr. nesanic, suha usta, konvulzije) koje mogu ukazivati na visoke nivoe lijeka ili metabolita.

Oštećenje funkcije bubrega: Bupropion se uglavnom izlučuje u urin u obliku metabolita. Aktivni metaboliti mogu se kod takvih pacijenata akumulirati u većoj mjeri nego je uobičajeno. Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava (npr. nesanic, suha usta, konvulzije), koje mogu ukazivati na visoke nivoe lijeka ili metabolita (vidi Poglavlje 4.2).

Starije osobe: Efikasnost je nedvosmisleno pokazana kod starijih pacijenata. U kliničkim studijama, stariji pacijentu su primali istu režim doziranja kao i odrasli (vidjeti poglavlje 4.2. Odrasli i 5.2.). Veća osjetljivost u nekih starijih ljudi se ne može isključiti.

Interferencije s pretragama urina

Kako ima hemijsku strukturu sličnu amfetaminu, bupropion interferira s testovima koji se koriste za brzo određivanje lijekova u urinu, što može rezultirati lažno pozitivnim rezultatima, posebno na amfetamine. Dobiveni pozitivni rezultati obično se moraju potvrditi specifičnijom metodom.

Neprijemljeni putevi primjene

Wellbutrin XR namijenjen je za primjenu samo kroz usta. Prijavljeno je inhaliranje zdrobljenih tableta ili primjena otopljenog bupropiona injekcijom; to može dovesti do brzog oslobađanja, brže apsorpcije i mogućeg predoziranja lijekom. Prijavljeni su napadi i/ili smrtni slučajevi kada se bupropion primjenjivao intranazalno ili parenteralnom injekcijom.

Serotoninski sindrom

Postoje postmarketinški izvještaji o serotoninskom sindromu, potencijalnom životno ugrožavajućem stanju, kada se Wellbutrin XR upotrebljava zajedno sa serotonergičkim agensima, kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (vidjeti poglavlje 4.5). Ako je istovremena primjena sa drugim serotonergičnim agensima klinički opravdana, preporučuje se pažljivo posmatranje pacijenata, posebno tokom započinjanja liječenja i povećanja doze lijeka.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitacija, halucinacije, koma), autonomna nestabilnost (npr. tahikardija, labilni krvni pritisak, hipertermija), neuromuskularne abnormalnosti (npr. hiperrefleksija, nekoordinacija, rigidnost), i/ili gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, dijareja). Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o težini simptoma.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da inhibitori monoamino oksidaze A i B također potiču kateholaminergičke puteve, mehanizmom različitim od bupropiona, istovremena primjena Wellbutrina XR i inhibitora monoamino oksidaze (MAO) je kontraindicirana (vidi Poglavlje 4.3) jer je povećana mogućnost nastanka nuspojava uslijed njihove istovremene primjene. Treba proći najmanje 14 dana od prestanka uzimanja ireverzibilnih MAO inhibitora i započinjanja liječenja Wellbutrinom XR. Kod reverzibilnih MAO inhibitora dovoljan je period od 24 sata.

Efekat bupropiona na druge lijekove

Iako se ne metaboliziraju putem izoenzima CYP2D6, bupropion i njegov glavni metabolit hidroksibupropion inhibiraju put CYP2D6. Istovremena primjena bupropiona i dezipramina zdravim dobrovoljcima za koje je bilo poznato da ekstenzivni metabolizeri izoenzima CYP2D6, rezultirala je velikim povećanjem (2-5 puta) maksimalnih koncentracija C_{max} i izloženosti AUC dezipraminu. Inhibicija CYP2D6 trajala je najmanje 7 dana nakon zadnje doze bupropiona.

Istovremeno liječenje lijekovima male terapijske širine koji se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6 treba započeti najmanjom preporučenom dozom tih lijekova. Takvi lijekovi obuhvaćaju neke antidepresive (npr. dezipramin, imipramin), antipsihotike (npr. risperidon, tiordazin), beta blokatore (npr. metoprolol), selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i antiaritmike tipa 1C (npr. propafenon, flekainid). Ako se Wellbutrin XR dodaje u terapiju pacijentima koji već uzimaju takav lijek, treba razmotriti smanjenje doze prvobitnog lijeka. U tim slučajevima očekivanu korist od liječenja Wellbutrinom XR treba pažljivo uporediti s mogućim rizicima.

Postoje postmarketinški izvještaji o serotoninskom sindromu, potencijalnom životno ugrožavajućem stanju, kada se Wellbutrin XR upotrebljava zajedno sa serotonergičkim agensima, kao što su selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) (vidjeti poglavlje 4.4).

Lijekovi koji zahtijevaju metaboličku aktivaciju s CYP2D6 kako bi postali efikasni (npr. tamoksifen), mogu imati sniženu djelotvornost prilikom istovremene primjene s inhibitorima CYP2D6 kao što je bupropion (vidjeti dio 4.4).

Iako se citalopram (SSRI) primarno ne metabolizira putem CYP2D6, u jednom ispitivanju je bupropion povećao maksimalnu koncentraciju citaloprama za 30%, a izloženost citalopramu za 40%.

Istovremena primjena digoksina sa bupropionom može smanjiti nivoe digoksina. AUC 0-24h digoksina bio je smanjen, a bubrežni klirens lijeka je bio povišen u zdravih ispitanika, zasnovano na studiji unakrsnog poređenja. Kliničari bi trebali biti svjesni da nivoi digoksina mogu rasti sa prestankom uzimanja bupropiona i pacijente treba pratiti na moguće trovanje digoksinom.

Efekat drugih lijekova na bupropion

Bupropion se metabolizira u svoj glavni aktivni metabolit hidroksibupropion primarno pomoću citohroma P450 CYP2B6 (vidi Poglavlje 5.2). Istovremena primjena lijekova koji mogu djelovati na metabolizam bupropiona putem izoenzima CYP2B6 (npr. supstrati CYP2B6: ciklofosamid, ifosfamid, ili inhibitori CYP2B6: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel) može dovesti do povećanja plazmatskih nivoa bupropiona i nižih nivoa aktivnog metabolita hidroksibupropiona. Za sada nisu poznate kliničke posljedice inhibicije metabolizma bupropiona putem enzima CYP2B6 i posljedičnih promjena odnosa bupropiona i hidroksibupropiona.

Budući da se bupropion gotovo u potpunosti metabolizira, istovremena primjena lijekova koji potiču metabolizam (npr. karbamazepin, fenitoin, ritonavir, efavirenz), ili ga inhibiraju (npr. valproat), može uticati na njegovu kliničku efikasnost i sigurnost primjene.

U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, ritonavir (100 mg dva puta na dan ili 600 mg dvaput na dan) ili ritonavir 100 mg plus lopinavir 400 mg dva puta na dan smanjio je izloženost bupropionu i njegovim glavnim metabolitima, ovisno o dozi, za otprilike 20-80% (vidi poglavlje 5.2). Slično tome, 600 mg efavirenza jednom dnevno tokom dvije sedmice smanjilo je izloženost bupropionu za približno 55% kod zdravih dobrovoljaca. Kliničke posljedice smanjene izloženosti su nejasne, ali mogu uključivati smanjenu djelotvornost u liječenju velike depresije. Pacijenti koji uzimaju bilo koji od ovih lijekova s bupropionom mogu trebati povećanu dozu bupropiona, ali maksimalna preporučena doza bupropiona ne smije se prekoračiti.

Ostale interakcije

Primjena Wellbutrina XR kod pacijenata koji istovremeno uzimaju levodopu ili amantadin treba se odvijati uz oprez. Ograničeni klinički podaci ukazuju na veću incidencu nuspojava (npr. mučnina, povraćanje i neuropsihijatrijske nuspojave - vidi Poglavlje 4.8) u pacijenata koji istovremeno uzimaju bupropion i levodopu ili amantadin.

Iako klinički podaci ne ukazuju na farmakokinetičke interakcije bupropiona i alkohola, rijetko su zabilježene neuropsihijatrijske nuspojave ili smanjenje tolerancije na alkohol u pacijenata koji su tokom liječenja bupropionom uzimali alkohol. Konzumiranje alkohola tokom liječenja Wellbutrinom XR treba izbjegavati ili ograničiti na najmanju moguću mjeru.

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja istovremene primjene bupropiona i benzodiazepina. Na osnovu metaboličkih puteva *in vitro*, nema osnova za takvu interakciju. Nakon istovremene primjene bupropiona s diazepamom u zdravih dobrovoljaca, sedacija je bila manja nego kad je diazepam primijenjen samostalno.

Nije provedena sistemska evaluacija kombinacije bupropiona s antidepresivima (osim dezipramina i citaloprama), benzodiazepinima (osim diazepama), ili neurolepticima. Također je ograničeno kliničko iskustvo s gospinom travom (kantaronom).

Istovremena primjena Wellbutrina XR i nekog nikotinskog transdermalnog sistema (NTS) može rezultirati povišenjem krvnog pritiska.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Neka epidemiološka ispitivanja ishoda trudnoće, nakon izloženosti majki bupropionu tokom prvog

trimestra, upućuju na povezanost s povećanim rizikom od nastanka određenih kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija, naročito ventrikularnog septalnog defekta i defekta izlaznog dijela lijeve komore u novorođenčadi. Ovi rezultati nisu konzistentni u svim ispitivanjima. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan efekat na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Wellbutrin XR se ne smije primjenjivati tokom trudnoće, osim ako zdravstveno stanje trudnice ne zahtijeva liječenje bupropionom, a ne postoji zamjensko liječenje.

Dojenje

Bupropion i njegovi metaboliti izlučuju se u majčinom mlijeku. Odluka treba li odustati od dojenja ili ipak odustati od liječenja lijekom Wellbutrin XR mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče te korist terapije lijekom Wellbutrin XR za majku.

Plodnost

Nema podataka o djelovanju bupropiona na ljudsku plodnost. Ispitivanje reprodukcije na štakorima nije pokazalo smanjenu plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kao i drugi lijekovi s uticajem na centralni nervni sistem, bupropion može uticati na sposobnost izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju procjenjivanje te motoričke i kognitivne sposobnosti. Stoga pacijenti trebaju biti oprezni prije vožnje ili upravljanja strojevima, dok se ne uvjere da lijek ne djeluje negativno na njihove sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Navedena su neželjena dejstva zabilježena u kliničkoj primjeni, razvrstana prema organskim sistemima i učestalosti pojavljivanja.

Neželjena dejstva su prema učestalosti pojavljivanja razvrstana u sljedeće kategorije: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) i vrlo rijetke ($< 1/10,000$).

Poremećaji krvnog i limfnog sistema	Nepoznato	Anemija, leukopenija i trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema*	Česte	Reakcije preosjetljivosti poput urtikarije
	Vrlo rijetke	Ozbiljnije reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem, dispneju/bronhospazam i anafilaktički šok Zabilježene su i artalgija, mialgija i vrućica u vezi s osipom i drugim simptomima koji ukazuju na odgođenu reakciju preosjetljivosti. Ti simptomi mogu sličiti serumskoj bolesti.
Poremećaji metabolizma i ishrane	Česte	Anoreksija
	Manje česte	Gubitak tjelesne težine
	Vrlo rijetke	Poremećaj nivoa glukoze u krvi
	Nepoznato	Hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo česte	Nesanica (vidi Poglavlje 4.2)
	Česte	Agitacija, tjeskoba
	Manje česte	Depresija (vidi Poglavlje 4.4), smetenost
	Vrlo rijetke	Agresivnost, neprijateljsko raspoloženje, razdražljivost, nemir, halucinacije, abnormalni snovi uključujući noćne more, depersonalizacija, deluzije, paranoidne ideje
	Nepoznato	Suicidalne ideje i suicidalno ponašanje***, psihoza, disfemija, napad panike
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo česte	Glavobolja
	Česte	Tremor, omaglica, poremećaji okusa
	Manje česte	Poremećaj koncentracije
	Rijetke	Konvulzije (vidi informacije ispod tablice)**

	Vrlo rijetke	Distonija, ataksija, Parkinsonizam, poremećaji koordinacije, poremećaji pamćenja, parestezija, sinkopa
	Nepoznato	Serotoninski sindrom***
Poremećaji oka	Česte	Smetnje vida
Poremećaji uha i labirinta	Česte	Tinitus
Srčani poremećaji	Manje česte	Tahikardija
	Vrlo rijetke	Palpitacije
Vaskularni poremećaji	Česte	Povišeni krvni pritisak (ponekad ozbiljno povišen), naglo crvenilo
	Vrlo rijetke	Vazodilatacija, posturalna hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo česte	Suha usta, gastrointestinalne smetnje uključujući mučninu i povraćanje
	Česte	Bol u trbuhu, opstipacija
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetke	Povećane nivoe jetrenih enzima, žutica, hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva*	Česte	Osip, pruritus, znojenje
	Vrlo rijetke	Erythema multiforme, Stevens Johnsonov sindrom, egzacerbacija psorijaze, alopecija
	Nepoznato	Pogoršan sindrom sistemskog eritemskog lupusa, kožni eritemski lupus, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo rijetke	Trzanje
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Vrlo rijetke	Frekvencija i/ili retencija mokraće, urinarna inkontinencija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Česte	Vrućica, bol u prsima, astenija

*Preosjetljivost se može manifestirati kao kožna reakcija. Vidi "Poremećaji imunološkog sistema" i "Poremećaji kože i potkožnog tkiva".

** Incidencija konvulzija iznosi oko 0,1% (1/1,000). Najčešći tip konvulzija su generalizirani toničko-klonički napadaji, tip koji u nekim slučajevima može dovesti do postiktalne konfuzije ili poremećaja pamćenja (vidi Poglavlje 4.4).

*** Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja tokom liječenja bupropionom ili rano nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)

**** Serotoninski sindrom može nastati kao posljedica interakcije između lijeka bupropion i seotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI) (vidjeti poglavlje 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Zabilježena je akutna ingestija 10 puta više doze od maksimalne terapijske doze. Osim opisanih nuspojava, simptomi predoziranja obuhvaćali su pospanost, gubitak svijesti i/ili promjene EKG-a poput smetnji provodljivosti (uključujući produženje QRS-kompleksa), aritmije i tahikardije. Zabilježeno je i produženje QT intervala, ali je ono obično bilo u kombinaciji s produženjem QRS-kompleksa i ubrzanim ritmom srca. Iako se većina pacijenata oporavila bez posljedica, rijetko su zabilježeni smrtni slučajevi povezani s bupropionom u pacijenata koji su uzeli prekomjerne doze lijeka. Serotoninski sindrom je također prijavljen.

Liječenje: U slučaju predoziranja savjetuje se hospitalizacija. Treba pratiti EKG i vitalne znakove.

Treba osigurati adekvatnu prohodnost disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju.. Preporučuje se upotreba aktivnog ugljena. Nije poznat specifični antidot za bupropion. Dalje liječenje je potrebno kako je klinički indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antidepresiv, ATC : N06AX12

Mehanizam djelovanja

Bupropion je selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja kateholamina (noradrenalin i dopamin) u neuronima, s minimalnim uticajem na ponovno preuzimanje indolamina (serotonin), a koji ne inhibira monoaminooksidazu.

Nije poznat mehanizam djelovanja bupropiona kao antidepresiva. Međutim, pretpostavlja se da je to djelovanje posredovano noradrenergičkim i/ili dopaminergičkim mehanizmima.

Klinička efikasnost

Antidepresivno djelovanje bupropiona ispitivano je u kliničkom programu u koji je bilo uključeno ukupno 1155 pacijenata s velikom depresijom liječenih bupropion tabletama s prilagođenim oslobađanjem (Wellbutrin XR) i 1868 pacijenata s velikom depresijom koji su uzimali bupropion tablete s produženim oslobađanjem (Wellbutrin SR). U 7 ispitivanja proučavala se efikasnost Wellbutrin XR tableta s prilagođenim oslobađanjem: 3 su provedena u Europskoj uniji pri dozi do maksimalno 300 mg/dan, a 4 su provedena u SAD, uz fleksibilni raspon doziranja do maksimalno 450 mg/dan. Uz ove studije, još se 9 ispitivanja Wellbutrin SR tableta smatra potpornim studijama, na temelju bioekvivalencije Wellbutrin XR tableta s prilagođenim oslobađanjem (jedanput na dan) s Wellbutrin SR tabletama s produljenim oslobađanjem (dvaput na dan).

Wellbutrin XR je pokazao statistički značajnu superiornost nad placebom, mjereno poboljšanjem ukupnog rezultata na ljestvici Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) u jednom od dva identična ispitivanja pri rasponu doza od 150-300 mg. Stope odgovora i remisije također su bile statistički značajno veće za Wellbutrin XR u odnosu na placebo. U trećem ispitivanju u starijih pacijenata, nije postignuta statistički značajna superiornost za primarni parametar - srednju vrijednost promjene od početnog rezultata na ljestvici MADRS, iako su statistički značajni efekti zabilježeni u sekundarnoj analizi.

Značajna dobrobit zabilježena je za primarnu mjeru učinka u dva od četiri ispitivanja Wellbutrina XR (350 - 400 mg) provedena u SAD. Jedno od ta dva pozitivna ispitivanja u pacijenata s velikom depresijom bilo je kontrolirano placebom, a drugo aktivnom kontrolom.

U ispitivanju prevencije recidiva, pacijenti koji su odgovorili na osmosedmično akutno liječenje Wellbutrinom SR (300 mg/dan) randomizirani su na Wellbutrin SR ili placebo tokom sljedeće 44 sedmice. Wellbutrin SR pokazao je statistički značajnu superiornost u poređenju s placebom za primarnu mjeru ishoda. Održivost djelovanja tokom dvostruko slijepog razdoblja praćenja u trajanju od 44 sedmice iznosila je 64% za Wellbutrin SR, a 48% za placebo.

Klinička sigurnost

Udio prospektivno praćenih srčanih malformacija u novorođenčadi kod trudnoća sa prenatalnom izloženosti bupropionu tokom prvog trimestra u međunarodnom registru trudnoća bio je 9/675 (1,3%).

Retrospektivna studija u više od hiljadu slučajeva izloženosti bupropionu u prvom trimestru nije pokazala veći udio kongenitalnih malformacija ili kardiovaskularnih malformacija u poređenju sa drugim antidepresivima.

U retrospektivnoj analizi podataka iz studije nacionalne prevencije urođenih mana ("National Birth Defects Prevention Study"), uočena je statistički značajna povezanost između nastanka defekta izlaznog dijela lijeve komore u dojenčadi i upotrebe bupropiona u ranoj trudnoći koju su prijavile majke. Nije uočena povezanost između upotrebe bupropiona u trudnoći i bilo koje druge vrste srčane mane ili drugih kategorija srčanih mana u kombinaciji.

Daljnjom analizom podataka iz "Slone Epidemiology Center Birth Defects Study" nije uočen statistički značajan porast nastanka defekta izlaznog dijela lijeve komore u novorođenčadi čije su majke koristile bupropion. Međutim, utvrđena je statistički značajna povezanost nastanka ventrikularnog septalnog defekta i upotrebe bupropiona tokom prvog trimestra trudnoće.

U ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima nije uočen klinički značajano djelovanje bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem (450 mg/dan) na QTcF interval u poređenju s placebom nakon 14 dana doziranja do stanja dinamičke ravnoteže.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene 300 mg bupropionhidroklorida u obliku tablete s prilagođenim oslobađanjem jedanput na dan zdravim dobrovoljcima maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) od oko 160 ng/ml zabilježene su nakon otprilike 5 sati. U stanju dinamičke ravnoteže C_{max} hidroksibupropiona je oko 3 puta veći, a AUC vrijednosti oko 14 puta veće od bupropiona. C_{max} treohidrobupropiona u stanju dinamičke ravnoteže sličan je bupropionu, a AUC je oko 5 puta veći, dok su koncentracije eritrohidrobupropiona u plazmi uporedive s koncentracijama bupropiona. Vršne koncentracije hidroksibupropiona u plazmi postižu se nakon 7 sati, a treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona nakon 8 sati. Vrijednosti AUC i C_{max} bupropiona i njegovih aktivnih metabolita hidroksibupropiona i treohidrobupropiona povećavaju se proporcionalno rasponu doza od 50-200 mg nakon jednokratnog doziranja, a u rasponu od 300-450 mg/dan nakon kontinuiranog doziranja.

Apsolutna bioraspoloživost bupropiona nije poznata, međutim, podaci o urinarnoj ekskreciji pokazuju da se apsorbuje najmanje 87% doze bupropiona.

Nema značajnog uticaja na apsorpciju bupropion tableta s prilagođenim oslobađanjem ako se uzimaju zajedno s hranom.

Distribucija

Bupropion se široko distribuira s volumenom distribucije od oko 2000 L.

Bupropion, hidroksibupropion i treohidrobupropion umjereno se vežu na bjelančevine u plazmi (84%, 77%, odnosno 42%).

Bupropion i njegovi aktivni metaboliti izlučuju se u majčinom mlijeku. Ispitivanja na životinjama pokazala su da bupropion i njegovi aktivni metaboliti prelaze krvno-moždanu barijeru i placentu. Ispitivanja tomografskom tehnikom Positron Emission Tomography u zdravih dobrovoljaca pokazuju da bupropion penetrira CNS i veže se na strijatalne transportere ponovnog preuzimanja dopamina (oko 25% pri dozi od 150 mg dvaput na dan).

Biotransformacija

Bupropion se kod ljudi gotovo u potpunosti metabolizira. Određena su tri farmakološki aktivna metabolita u plazmi: hidroksibupropion i izomeri amino-alkohola, treohidrobupropion i eritrohidrobupropion. Oni mogu biti od kliničkog značaja jer su njihove koncentracije u plazmi jednake ili više od koncentracija bupropiona. Aktivni metaboliti dalje se metaboliziraju u neaktivne metabolite (od kojih neki nisu potpuno opisani, ali mogu uključivati konjugate) i izlučuju se urinom.

In vitro ispitivanja pokazuju da se bupropion uglavnom metabolizira do hidroksibupropiona, primarno putem CYP2B6, dok CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 i 2E1 nisu toliko uključeni. Nasuprot tome, stvaranje treohidrobupropiona uključuje karbonilnu redukciju, ali ne uključuje izoenzime citohroma P450 (vidi Poglavlje 4.5).

Inhibicija potencijalnog djelovanja treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona na citohrom P450 nije ispitivana.

I bupropion i hidroksibupropion su relativno slabi inhibitori izoenzima CYP2D6, s vrijednostima K_i od 21, odnosno 13.3 μM (vidi Poglavlje 4.5).

Pokazalo se da bupropion inducira vlastiti metabolizam u životinja nakon sub-hronične primjene. U ljudi, nema dokaza da bupropion ili hidroksibupropion induciraju enzime u dobrovoljaca niti u pacijenata koji su primali preporučene doze bupropion hlorida tokom 10 do 45 dana.

Eliminacija

Nakon oralne primjene 200 mg ^{14}C -bupropiona u ljudi, 87% radioaktivne doze nalazi se u urinu, odnosno 10% u stolici. Samo 0,5% doze bupropiona izlučeno je nepromijenjeno, što odgovara ekstenzivnom metabolizmu bupropiona. Manje od 10% te ^{14}C doze nađeno je u urinu u obliku aktivnih metabolita.

Prosječni klirens nakon oralne primjene bupropiona iznosi oko 200 L/sat, a srednji poluživot eliminacije bupropiona je oko 20 sati.

Poluživot eliminacije hidroksibupropiona iznosi oko 20 sati. Poluživot eliminacije treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona je duži (37, odnosno 33 sata), a AUC vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže su 8, odnosno 1,6 puta veće nego kod bupropiona. Stanje dinamičke ravnoteže za bupropion i njegove metabolite postiže se za 8 dana.

Netopljiva ovojnica tableta s prilagođenim oslobađanjem može ostati netaknuta tokom prolaska kroz gastrointestinalni trakt i kao takva se može eliminisati fecesom.

Posebne grupe pacijenata:

Pacijenti s oštećenjem bubrega

Eliminacija glavnih aktivnih metabolita bupropiona može biti umanjena kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega. Ograničeni podaci kod pacijenata s terminalnim stadijem zatajenja bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije ukazuju da je bila povećana izloženost bupropionu i/ili njegovim metabolitima (vidi Poglavlje 4.4).

Pacijenti s oštećenjem jetre

Farmakokinetika bupropiona i njegovih aktivnih metabolita nije se statistički značajno razlikovala u pacijenata s blagom do umjerenom cirozom u poređenju sa zdravim dobrovoljcima, iako su zabilježene veće individualne razlike (vidi Poglavlje 4.4). U pacijenata s teškom cirozom jetre C_{max} i AUC bupropiona bili su znatno veći (prosječna razlika iznosila je 70%, odnosno trostruko) i više su varirali u poređenju s vrijednostima u zdravim osoba; i prosječni poluživot bio je duži (za oko 40%). Prosječni C_{max} hidroksibupropiona bio je niži (za oko 70%), a prosječni AUC uglavnom viši (za oko 30%), srednji T_{max} nastupao je kasnije (za oko 20 sati), a prosječni poluživot bio je duži (oko 4 puta) nego u zdravim dobrovoljaca. Kod treohidrobupropiona i eritrohidrobupropiona prosječni C_{max} uglavnom je bio niži (za oko 30%), prosječni AUC uglavnom viši (za oko 50%), srednji T_{max} nastupao je kasnije (za oko 20 sati), a prosječni poluživot bio je duži (oko 2 puta) nego u zdravim dobrovoljaca (vidi Poglavlje 4.3).

Starije osobe

Farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba pokazala su različite rezultate. Ispitivanje jedne doze pokazalo je da se farmakokinetika bupropiona i njegovih metabolita ne razlikuje u starijih i mlađih odraslih osoba. Druga farmakokinetička studija pojedinačne i višestrukih doza ukazala je da u starijih osoba može doći do veće akumulacije bupropiona i njegovih metabolita. U kliničkoj primjeni nisu zabilježene razlike u podnošljivosti između starijih i mlađih odraslih pacijenata, ali se ne može isključiti pojačana osjetljivost starijih pacijenata (vidi Poglavlje 4.4).

In-vitro oslobađanje bupropiona s alkoholom

In-vitro ispitivanja su pokazala da se uz visoke koncentracije alkohola (do 40%) bupropion oslobađa znatno brže iz oblika s prilagođenim oslobađanjem (do 20% se oslobodi nakon 2 sata) (vidjeti dio 4.5).

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora nisu pokazala štetne efekte na plodnost, trudnoću i fetalni razvoj pri izloženostima sličnim onima dobivenim uz maksimalne preporučene doze za ljude (na osnovu sistemskih podataka o izloženosti). Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u kunića liječenih dozama do 7 puta višim od maksimalno preporučenih doza u ljudi, na temelju izračuna mg/m² (sistemski podaci o izloženosti nisu dostupni) pokazala su blagi porast skeletnih varijacija (povećana incidencija zajedničke anatomske varijacije akcesornog torakalnog rebra i odgođenog okoštavanja falange). Nadalje, pri dozama toksičnim za majku, prijavljeno je smanjenje težine fetusa kunića.

U ispitivanjima na životinjama doze bupropiona višestruko veće od terapijskih doza za ljude uzrokovale su, između ostalog, sljedeće simptome povezane s dozom: ataksiju i konvulzije u štakora, opštu slabost, drhtanje i emezu u pasa te povećanu smrtnost u obje vrste. Zbog indukcije enzima u životinja, ali ne i u ljudi, sistemska izloženost u životinja bila je slična sistemske izloženosti zabilježenoj u ljudi pri maksimalnim preporučenim dozama.

U pretkliničkim ispitivanjima opažene su promjene na jetri, ali one odražavaju djelovanje induktora jetrenih enzima. Pri preporučenim dozama u ljudi bupropion ne inducira vlastiti metabolizam. To ukazuje na to da nalazi jetrenih proba u laboratorijskih životinja imaju samo ograničenu važnost u evaluaciji i procjeni rizika bupropiona.

Podaci o genotoksičnosti govore da je bupropion slabi mutagen kod bakterija, ali da nije mutagen za sisavce te stoga ne treba izazivati zabrinutost kao humani genotoksični agens. Ispitivanja na miševima i štakorima potvrđuju da nema karcinogenog djelovanja kod tih vrsta.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra: polivinilni alkohol, gliceril dibehenat

Ovojnica:

Prva ovojnica: etilceluloza, povidon K-90, makrogol 1450, etil alkohol 95%, izopropil alkohol

Druga ovojnica: makrogol 1450, metakrilatna kiselina/etil akrilat kopolimer disperzija 1/1 (Eudragit L30 D-55), silicijum dioksid, trietil citrat.

Tinta:

Crna tinta (Opacode S-1-17823). Opacode S-1-17823 sadrži šelak ~45% (20% esterificiran), željezni oksid crni (E172) i amonijev hidroksid 28%.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok trajanja

2 godine

Otisnut na pakovanju

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Čuvati van domašaja djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Bijele neprozirne polietilenske HDPE bočice koje sadrže desikant (kombinaciju aktivnog ugljena i silika gela) i sigurnosni zatvarač za djecu sa zaštitnom folijom.
Plastična bočica sa 30 tableta od 150 mg, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za rukovanje i odlaganje

Nema posebnih zahtjeva za odlaganje.

6.7. Režim izdavanja

Izdaje se uz ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk, Citywest Business Campus,
Dublin 24, D24 YK11

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet)

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, Bad Oldesloe, Njemačka
Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura, 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Španija

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH

Evropa Lijek Pharma d.o.o.
Vlakovo 252, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

WELLBUTRIN XR, 150 mg, tableta sa prilagođenim oslobađanjem: 04-07.3-2-5947/23 od 04.07.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.01.2025.