

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Wellbutrin SR  
tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje bupropioni hydrochloridum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.  
Bílé kulaté bikonvexní potahované tablety s bílým jádrem a s černým nápisem GXCH7 na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Wellbutrin SR je indikován k terapii depresivních onemocnění.  
Po uspokojujivé léčbě odezvě je pokračování léčby bupropionem účinné v prevenci relapsu a rekurence dalších depresivních epizod.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Nástup účinku bupropionu byl pozorován již 14 dní po zahájení terapie. Plný antidepressivní účinek bupropionu se může, stejně jako u všech ostatních antidepressiv, projevit až po několika týdnech léčby.

**Studie naznačují, že při podávání tablet s prodloužením uvolňováním bupropionu společně s jídlem může být expozice bupropionu zvýšená (viz bod 5.2).**

Maximální jednotlivá dávka tablet s prodlouženým uvolňováním bupropionu je 200 mg (nelze ji dosáhnout tímto přípravkem).

Tablety s prodlouženým uvolňováním bupropionu se užívají dvakrát denně v odstupu nejméně osmi hodin mezi následujícími dávkami.

Velmi častým nežádoucím účinkem je insomnie, která je často přechodná. Insomnii je možné omezit tím, že nepodáme dávku před spaním (avšak mezi dvěma po sobě následujícími dávkami má být časový odstup nejméně 8 hodin) nebo, dovoluje-li to klinický stav, snížíme dávku.

#### Dávkování

##### Úvodní léčba

Úvodní dávka tablet s prodlouženým uvolňováním bupropionu je 150 mg podávaných jednou denně.

U pacientů, kteří dostatečně nereagují na dávku 150 mg/den, se dávka může zvýšit na obvyklou cílovou denní dávku podávanou dospělým, tj. 300 mg denně, podávanou rozděleně ve dvou denních dávkách po 150 mg.

#### Zvyšování dávek nad 300 mg/den

Zvýšení dávky až na maximální dávku 400 mg/den, podávanou rozděleně ve dvou denních dávkách po 200 mg, lze zvážit u pacientů, u kterých nedochází během několika týdnů léčby dávkou 300 mg/den k žádnému klinickému zlepšení.

Maximální jednotlivá dávka tablet s prodlouženým uvolňováním bupropionu je 200 mg. Jednotlivá dávka 200 mg může být podána, pokud jsou dostupné tablety o síle 200 mg.

#### Udržovací léčba

Obecně se uznává, že léčba akutních depresivních epizod vyžaduje šestiměsíční nebo delší soustavnou antidepressivní farmakoterapii po zvládnutí akutní epizody. Ukázalo se, že Wellbutrin SR v denní dávce 300 mg je účinný v dlouhodobé léčbě trvající až jeden rok.

K perorálnímu podání.

#### **Pediatrická populace**

Tablety s prodlouženým uvolňováním bupropionu nejsou indikovány k užití u dětí ani dospívajících mladších 18 let (viz bod 4.4). Bezpečnost a účinnost bupropionu u pacientů ve věkové skupině do 18 let nebyla stanovena.

#### **Starší pacienti**

Vzhledem k tomu, že u některých starších pacientů nelze vyloučit vyšší citlivost na bupropion, může být nutné snížit frekvenci dávkování a/nebo snížit dávku (viz bod 4.4).

#### **Pacienti s poruchou renálních funkcí**

Léčba pacientů s renální poruchou by měla být zahájena se sníženou frekvencí a/nebo se sníženou dávkou, jelikož bupropion a jeho metabolity se u těchto pacientů mohou kumulovat ve větší míře než obvykle (viz bod 4.4).

#### **Pacienti s poruchou jaterních funkcí**

Bupropion by měl být podáván s opatrností pacientům s poruchou jaterních funkcí. U pacientů s mírnou až středně těžkou formou jaterní cirhózy je zvýšená variabilita farmakokinetiky přípravku, proto se u těchto pacientů doporučuje zvážit snížení frekvence dávkování (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Tablety přípravku Wellbutrin SR se polykají celé. Tablety se nesmí lámat, drtit nebo žvýkat, jelikož to může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, včetně epileptických (konvulzivních) záchvatů.

### **4.3 Kontraindikace**

Tablety s prodlouženým uvolňováním bupropionu jsou kontraindikovány u pacientů s hypersenzitivitou na bupropion nebo na kteroukoli jinou složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Bupropion je kontraindikován u pacientů s konvulzivní poruchou nebo s výskytem konvulzivních záchvatů v anamnéze.

Bupropion je kontraindikován u pacientů s tumorem centrálního nervového systému.

Bupropion je kontraindikován u pacientů, kteří kdykoli během léčby náhle ukončí nadměrnou konzumaci alkoholu nebo náhle vysadí léčivé přípravky, o kterých je známo, že mají souvislost s rizikem vzniku konvulzivních záchvatů při vysazení (zvláště benzodiazepiny a benzodiazepinům podobné látky).

Bupropion je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní cirhózou.

Tablety s prodlouženým uvolňováním bupropionu jsou kontraindikovány u pacientů, kteří jsou již v současnosti léčeni jiným přípravkem obsahujícím bupropion, protože výskyt konvulzí závisí na velikosti dávky, a z důvodu vyvarování se předávkování.

Bupropion je kontraindikován u pacientů se současnou nebo dřívější diagnózou bulimie nebo anorexia nervosa, jelikož u této skupiny pacientů byl při podání pozorován zvýšený výskyt konvulzí.

Kontraindikována je souběžná aplikace bupropionu a inhibitorů monoaminooxidázy (IMAO). Od ukončení aplikace ireverzibilních IMAO do zahájení léčby bupropionem musí uplynout nejméně 14 dnů. U reverzibilních IMAO je dostačujících 24 hodin.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Konvulze

Doporučená dávka tablet s prodlouženým uvolňováním bupropionu se nemá překročit, jelikož bupropion je spojen s rizikem konvulzí, úměrným velikosti dávky. Při dávkách do 450 mg/den tablet s prodlouženým uvolňováním bupropionu byla celková incidence konvulzí přibližně 0,1 % (u 1 z 1000 pacientů).

Při užívání bupropionu v přítomnosti predisponujících rizikových faktorů, které snižují záchvatový práh, existuje zvýšené riziko výskytu konvulzivních záchvatů. Bupropion má být proto podáván s krajní opatrností pacientům, u nichž je splněna jedna nebo více z následujících podmínek predisponujících ke sníženému prahu pro vznik konvulzí.

Všichni pacienti by měli být vyšetřeni s ohledem na přítomnost predisponujících rizikových faktorů, které zahrnují:

- souběžné podávání dalších léčivých přípravků, o kterých je známo, že snižují záchvatový práh (např. antipsychotika, antidepresiva, antimalarika, tramadol, teofylin, systémově podávané steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika);
- abúzus alkoholu (viz rovněž bod 4.3);
- kraniální trauma v anamnéze;
- diabetes mellitus léčený přípravky s hypoglykemizujícím účinkem nebo inzulinem;
- užívání stimulancií nebo anorektik;
- nádor centrálního nervového systému (CNS) (viz rovněž bod 4.3);
- konvulze v anamnéze (viz rovněž bod 4.3).

Zvláštní opatrnost je kromě toho nutná při klinických stavech souvisejících se zvýšeným rizikem konvulzí. Takovými okolnostmi jsou nadměrné užívání alkoholu nebo sedativ (viz bod 4.3), diabetes mellitus léčený podáváním léčiv s hypoglykemizujícím účinkem nebo inzulinem a užívání stimulancií nebo anorektik.

Dojde-li během léčby ke konvulzím, další podávání bupropionu má být zastaveno a pokračování v léčbě se nedoporučuje.

### Interakce (viz bod 4.5)

Z důvodu farmakokinetických interakcí mohou být plazmatické hladiny bupropionu nebo jeho metabolitů změněny, což může zvyšovat riziko vzniku nežádoucích účinků (např. sucho v ústech, insomnie, konvulze). Proto je třeba opatrnosti, pokud je bupropion podáván společně s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují metabolismus bupropionu.

Bupropion inhibuje metabolismus cestou cytochromu P450 2D6. Je zapotřebí opatrnosti při současném podávání jiných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány tímto enzymem.

V literatuře bylo popsáno, že léky, které inhibují CYP2D6, mohou způsobovat snížení koncentrací endoxifenu, což je aktivní metabolit tamoxifenu. Proto by se mělo v průběhu léčby tamoxifenem, pokud je to možné, zabránit užívání bupropionu, což je inhibitor CYP2D6 (viz bod 4.5).

### **Hypersenzitivita**

U pacientů, u kterých v průběhu léčby bupropionem dojde k rozvoji reakcí přecitlivělosti, by mělo být podávání přípravku okamžitě zastaveno (viz bod 4.8). Lékaři by si měli být vědomi toho, že příznaky mohou dále progradovat nebo se znovu objevovat i přes ukončení podávání bupropionu, a měli by zajistit podávání symptomatické léčby po odpovídající dobu (alespoň jeden týden). Příznaky obvykle zahrnují kožní vyrážku, pruritus, kopřivku nebo bolest na hrudi, ale těžší reakce mohou zahrnovat angioedém, dyspnoe/bronchospasmus, anafylaktický šok, erythema multiforme nebo Stevens-Johnsonův syndrom. V souvislosti s vyrážkou a dalšími příznaky, které naznačují na reakci pozdní přecitlivělosti, byly rovněž hlášeny artralgie, myalgie a horečka (viz bod 4.8). U většiny pacientů se příznaky zlepšily po ukončení podávání bupropionu a po zahájení léčby antihistaminiky nebo kortikosteroidy a postupně odezněly úplně.

### **Porucha jaterních funkcí**

Bupropion se v játrech extenzivně metabolizuje na aktivní metabolity, jež jsou dále metabolizovány. Nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi farmakokinetikou bupropionu u pacientů s mírnou a středně těžkou formou jaterní cirhózy a zdravými dobrovolníky, plazmatické hladiny bupropionu však vykazovaly větší variabilitu mezi jednotlivými pacienty. Bupropion proto musí být podáván se zvýšenou opatrností pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí. U pacientů s mírnou a středně těžkou formou jaterní cirhózy je třeba zvážit snížení frekvence dávkování (viz bod 4.2 a 5.2).

Všichni pacienti s poruchou jaterních funkcí musí být pečlivě monitorováni pro možný výskyt nežádoucích účinků (např. nespavost, suchost v ústech, konvulze), které mohou signalizovat vysokou hladinu léku nebo jeho metabolitů.

### **Porucha renálních funkcí a starší pacienti**

Bupropion se v játrech ve velké míře metabolizuje na aktivní metabolity, které jsou dále metabolizovány a vylučovány ledvinami. Bupropion je vylučován převážně močí ve formě metabolitů. Terapie pacientů s onemocněním ledvin se má zahajovat sníženou frekvencí dávkování bupropionu a/nebo snížením dávky, protože u těchto pacientů se bupropion a jeho metabolity mohou akumulovat ve větším rozsahu než obvykle (viz bod 5.2). Tyto pacienty je třeba pravidelně monitorovat pro možný výskyt nežádoucích účinků (např. nespavost, suchost v ústech, konvulze), které mohou signalizovat vysoké hladiny léku nebo metabolitů.

Starší pacienti – účinnost je u starších pacientů nejednoznačná. V klinické studii starší pacienti následovali stejný léčebný režim jako dospělí (viz body 4.2 a 5.2). Větší citlivost některých starších pacientů však nelze vyloučit.

### Pediatrická populace

Léčba antidepressivy je spojována se zvýšeným rizikem výskytu sebevražedných myšlenek a chování u dětí a dospívajících s velkou depresivní poruchou a jinými psychiatrickými poruchami.

### **Klinické zhoršování a nebezpečí suicidia/sebevražedných myšlenek u dospělých s psychiatrickými poruchami**

U pacientů s depresemi může dojít ke zhoršování jejich depresivních příznaků a/nebo k výskytu sebevražedných myšlenek a chování (suicidality) bez ohledu na to, zda užívají antidepressivní medikaci.

Deprese je spojována se zvýšeným rizikem výskytu sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevražd (suicidalita).

Toto riziko přetrvává až do nástupu klinicky významné remise. Zlepšení se nemusí projevit během prvních několika týdnů léčby nebo i déle, pacienti by proto měli být pečlivě sledováni až do tohoto zlepšení pro možnost klinického zhoršování (včetně vývoje nových příznaků) a sebevražedných tendencí, zvláště na začátku léčby nebo při změně dávkování, ať už při zvýšení nebo snížení dávek. Podle obecných klinických zkušeností s léčbou antidepressivy může riziko sebevražd stoupat v časných fázích léčby.

U pacientů s anamnézou sebevražedného chování nebo myšlenek, mladých dospělých a pacientů majících signifikantní stupeň sebevražedných představ před zahájením léčby je větší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a je třeba je v průběhu léčby pečlivě sledovat. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepressivy u dospělých pacientů s velkou depresivní poruchou a dalšími psychiatrickými poruchami ukázala na zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování v souvislosti s užíváním antidepressiv ve srovnání s placebem u pacientů mladších než 25 let.

Léčbu by mělo doprovázet pečlivé sledování pacientů a zvláště pak vysoce rizikových pacientů, a to zvláště na počátku léčby a při změně dávkování. Pacienti (a osoby pečující o pacienty) by měli být upozorněni na potřebu monitorování možného zhoršení klinického stavu (včetně rozvoje nových příznaků) a/nebo objevení se sebevražedných představ/chování, myšlenek o sebepoškození nebo jakýchkoli neobvyklých změn chování a měli by při jejich výskytu okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Je nutné si uvědomit, že nástup některých neuropsychiatrických symptomů by mohl souviset buď se základním onemocněním, anebo s léčbou (viz *Neuropsychiatrické příznaky, včetně mánie a bipolární poruchy* uvedené v bodě 4.8)

U pacientů, u kterých došlo ke klinickému zhoršení (včetně rozvoje nových příznaků), a/nebo u kterých se náhle objevily sebevražedné představy/chování, je třeba zvážit změnu léčebného režimu včetně možnosti ukončení léčby, zvláště jsou-li tyto příznaky závažné, vznikají náhle, nebo jestliže nebyly součástí již přítomných příznaků pacienta.

### **Neuropsychiatrické příznaky včetně mánie a bipolární poruchy**

Byl hlášen výskyt neuropsychiatrických symptomů (viz bod 4.8). Především psychotické a manické stavy byly pozorovány zejména u pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění. Navíc velká depresivní epizoda může být úvodním projevem bipolární poruchy. Obecně se předpokládá (ačkoliv to není prokázáno v kontrolovaných studiích), že léčení těchto epizod samotným antidepressivem může samo o sobě zvýšit pravděpodobnost precipitace smíšené/manické epizody u pacientů s rizikem bipolární poruchy. Limitované klinické údaje týkající se použití bupropionu v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s anamnézou bipolární poruchy ukazují nízkou pravděpodobnost přesmyku do mánie. Před začátkem léčby antidepressivy by pacienti měli být odpovídajícím způsobem vyšetřeni, aby se zjistilo, zda je u nich riziko bipolární poruchy. Toto vyšetření by mělo zahrnovat podrobnou psychiatrickou anamnézu, včetně rodinné anamnézy ohledně výskytu sebevražd, bipolární poruchy a deprese.

Údaje získané ze studií se zvířaty naznačují možnost rizika abúzu. Studie náchylnosti k abúzu u člověka a rozsáhlé klinické zkušenosti však ukazují, že potenciál bupropionu ke vzniku abúzu je nízký.

Klinické zkušenosti s bupropionem u pacientů podstupujících elektrokonvulzivní terapii (ECT) jsou omezené. Pacientům podstupujícím ECT léčbu současně s léčbou bupropionem je třeba věnovat zvýšenou pozornost.

### **Kardiovaskulární poruchy**

Jsou dostupné limitované klinické údaje o léčbě depresí bupropionem u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. U této skupiny pacientů by mělo být postupováno opatrně. Ukázalo se však, že

bupropion byl dobře snášen ve studiích odvykání kouření u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (viz bod 5.1).

### **Krevní tlak**

Nebylo prokázáno, že by bupropion indukoval významné zvýšení krevního tlaku u pacientů bez deprese s hypertenzí I. stupně. V klinické praxi však byla u pacientů užívajících bupropion hlášena hypertenze, která byla v některých případech těžká (viz bod 4.8) a vyžadovala akutní léčbu. Tyto příznaky byly pozorovány u pacientů s preexistující hypertenzí i bez ní.

Na počátku léčby je třeba zaznamenat počáteční hodnoty krevního tlaku a ten pak dále monitorovat a to zvláště u pacientů s již existující hypertenzí. Pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení krevního tlaku, je třeba zvážit přerušování léčby bupropionem.

Společné použití bupropionu s nikotinovými transdermálními náplastmi může vést ke zvýšení krevního tlaku (viz bod 4.5).

### **Nevhodné způsoby podání**

Wellbutrin SR je určen pouze k perorálnímu podání. Byly hlášeny případy inhalace drcených tablet nebo injekcí rozpuštěného bupropionu, což může vést k rychlému uvolnění, rychlejší absorpci a potenciálnímu předávkování. Epileptické záchvaty a / nebo případy úmrtí byly hlášeny v případě, že byl bupropion podáván intranasálně nebo parenterální injekcí.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Jelikož inhibitory monoaminoxidázy A a B rovněž zvyšují katecholaminergní procesy (jiným mechanismem než bupropion), je vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků současně podávání přípravku Wellbutrin SR a inhibitorů monoaminoxidázy kontraindikováno (viz bod 4.3). Od ukončení léčby ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy do zahájení léčby přípravkem Wellbutrin SR má uplynout nejméně 14 dnů. Při léčbě reverzibilními inhibitory monoaminoxidázy postačí období 24 hodin.

### Účinek bupropionu na jiné léčivé přípravky

Ačkoli nejsou bupropion a jeho hlavní metabolit hydroxybupropion metabolizovány izoenzymem CYP2D6, jsou inhibitory biotransformační cesty CYP2D6. Současné podávání bupropionu a desipraminu zdravým dobrovolníkům, známým jako rychlí metabolizátoři izoenzymu CYP2D6, vedlo ke zvýšení (2 až 5násobnému)  $C_{max}$  a AUC desipraminu. Inhibice CYP2D6 přetrvávala nejméně 7 dnů po poslední dávce bupropionu.

Souběžná léčba s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány cestou CYP2D6, se má zahájit na spodní hranici jejich dávkovacího rozmezí. Tyto přípravky zahrnují některá antidepresiva (např. desipramin, imipramin), antipsychotika (např. risperidon, thioridazin), beta-blokátory (např. metoprolol), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a antiarytmika typu IC (např. propafenon, flekainid). Pokud se přípravek Wellbutrin SR přidává do léčebného režimu pacienta, který již tato léčiva dostává, je třeba zvážit potřebu snížení dávkování původní medikace. V tomto případě by měl být očekávaný léčebný přínos přípravku Wellbutrin SR pečlivě zvážen ve srovnání s možnými riziky.

Léky, které ke svému účinku vyžadují metabolickou aktivaci pomocí CYP2D6 (např. tamoxifen), mohou mít sníženou účinnost, pokud jsou podávány současně s inhibitory CYP2D6, jako je bupropion (viz bod 4.4).

Ačkoliv citalopram (SSRI) není primárně metabolizován cestou CYP2D6, v jedné studii bupropion zvýšil jeho  $C_{max}$  o 30 % a AUC o 40 %.

### Účinek jiných léčivých přípravků na bupropion

Bupropion je metabolizován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion primárně prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 CYP2B6 (viz bod 5.2). Souběžné podávání přípravků, které mohou ovlivnit metabolismus bupropionu prostřednictvím izoenzymu CYP2B6 (např. CYP2B6

substráty: cyklofosfamid, ifosfamid a CYP2B6 inhibitory: orfenadrin, tiklopidin, klopidogrel), může vést ke zvýšení plazmatických hladin bupropionu a snížení hladin aktivního metabolitu hydroxybupropionu. Klinické důsledky inhibice metabolismu bupropionu prostřednictvím enzymu CYP2B6 a následné změny poměru burpopion-hydroxybupropionu nejsou v současné době známy.

Vzhledem k tomu, že je bupropion rozsáhle metabolizován, je třeba opatrnosti, pokud je bupropion podáván společně s léčivými přípravky, o kterých je známo, že indukují biotransformaci jiných léčiv (např. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz), nebo ji naopak inhibují (např. valproát), protože může dojít k ovlivnění jejich klinické účinnosti a bezpečnosti.

V řadě studií se zdravými dobrovolníky se prokázalo, že ritonavir (100 mg dvakrát denně nebo 600 mg dvakrát denně) nebo 100 mg ritonaviru plus 400 mg lopinaviru (přípravek Kaletra) dvakrát denně snižovaly expozici bupropionu a jeho hlavních metabolitů způsobem závislým na dávce přibližně o 20 až 80 % (viz bod 5.2). Podobně efavirenz v dávce 600 mg jednou denně po dobu dvou týdnů snižoval expozici bupropionu o přibližně 55 % u zdravých dobrovolníků. Tento účinek ritonaviru a efavirenu je považován za důsledek indukce metabolizace bupropionu. Klinické důsledky tohoto snížení expozice nejsou jasné, ale mohou zahrnovat snížení účinnosti v léčbě těžké deprese. Pacienti užívající jakýkoli z těchto léků spolu s bupropionem mohou potřebovat vyšší dávky bupropionu, ale maximální doporučená dávka bupropionu by neměla být překročena.

#### Další interakce

Třebaže klinická data neukazují farmakokinetické interakce mezi bupropionem a alkoholem u pacientů požívajících alkohol v průběhu léčby bupropionem, vzácně byly hlášené neuropsychiatrické nežádoucí účinky nebo pokles tolerance alkoholu. Požívání alkoholu v průběhu léčby bupropionem je třeba omezit na minimum nebo se mu vyvarovat.

Omezené klinické údaje svědčí o větším výskytu nežádoucích účinků (např. nauzey, zvracení a neuropsychiatrických účinků – viz bod 4.8) u pacientů léčených zároveň bupropionem a levodopou nebo amantadinem. U pacientů, kteří souběžně užívají bupropion a levodopu nebo amantadin, je třeba přípravek užívat se zvláštní opatrností.

Farmakokinetické studie hodnotící souběžné podávání bupropionu a benzodiazepinů nebyly provedeny. Na základě in vitro metabolických procesů by k takovýmto interakcím nemělo dojít. Po současném podání bupropionu s diazepamem zdravým dobrovolníkům byl pozorován nižší sedativní účinek, než když byl diazepam podán samostatně.

Systémové hodnocení kombinace bupropionu s antidepresivy (jinými než disepamin a citalopram), benzodiazepiny (jinými než diazepam) nebo neuroleptiky nebylo provedeno. S podáváním společně s třezalkou tečkovanou jsou pouze omezené klinické zkušenosti.

Vícečetné podávání bupropionu perorálně nemělo statisticky signifikantní vliv na farmakokinetiku jedné dávky lamotriginu u 12 pacientů a pouze mírně zvýšilo AUC glukuronidovaného lamotriginu.

#### Interakce týkající se laboratorních testů

Bylo hlášeno, že bupropion interferuje se zkouškami, které se používají při rychlém vyšetření moči na obsah určitých léčiv, což může vést k falešně pozitivním výsledkům, zvláště pokud jde o amfetaminy. K potvrzení positivity testu je třeba zvážit použití přesnějších alternativních chemických metod.

Studie naznačují, že expozice bupropionu může být zvýšená, pokud jsou tablety s prodlouženým uvolňováním bupropionu podávány společně s jídlem (viz bod 5.2).

Souběžná aplikace bupropionu a nikotinového transdermálního systému (NTS) může mít za následek zvýšení krevního tlaku.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Fertilita

Údaje týkající se vlivu bupropionu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na potkanech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

### Těhotenství

Některé epidemiologické studie hodnotící výsledky těhotenství matek po expozici bupropionu v průběhu prvního trimestru těhotenství zaznamenaly spojitost se zvýšeným rizikem některých vrozených kardiovaskulárních malformací. Tyto nálezy však nejsou konzistentní napříč studiemi. Předepisující lékař musí u žen, které jsou těhotné nebo plánují otěhotnět, zvážit alternativní léčbu a bupropion by měl předepsat pouze v případě, že očekávaný přínos bude větší než potenciální riziko. V mezinárodním registru těhotenství byl prospektivně pozorovaný podíl vrozených vad 24/675 (3,6 %) kojenců u těhotných žen užívajících bupropion v prvním trimestru, přičemž podíl srdečných vad představoval 9/675 (1,3 %) kojenců. V retrospektivní studii založené na databázi řízené péče (n=7005 kojenců) nebyl prokázán vyšší výskyt vrozených malformací (2,3 %) nebo kardiovaskulárních malformací (1,1 %) spojovaných s expozicí bupropionu v prvním trimestru těhotenství (n=1213 kojenců) ve srovnání s užitím jiných antidepresiv v tomto období těhotenství (n=4743 kojenců; 2,3 % a 1,1 % u vrozených a kardiovaskulárních malformací) nebo užitím bupropionu mimo první trimestr těhotenství (n=1049 kojenců; 2,2 % a 1,0 %).

V retrospektivní analýze případů a kontrol (case-control analysis) s použitím údajů z klinického hodnocení prevence vrozených vad (National Birth Defects Prevention Study) bylo hodnoceno 12 383 kojenců-případů a 5 869 kojenců-kontrol. Statisticky významná spojitost byla pozorována mezi výskytem defektů výtokového traktu levé srdeční komory u kojenců a hlášeným použitím bupropionu v časném stadiu těhotenství (n=10, upravený OR=2,6; 95% CI 1,2-5,7). Mezi užíváním bupropionu u matek a jiným typem srdečních defektů ani u všech kategorií kombinovaných srdečních defektů nebyla pozorována spojitost.

Další analýza případů a kontrol (case-control analysis), studie Slone (Slone Epidemiology Center Birth Defects Study), zahrnovala 7 913 kojenců se srdečními defekty (případů) a 8 611 kontrol. Tato analýza neprokázala statisticky významný nárůst výskytu defektů výtokového traktu levé komory srdeční v souvislosti s užíváním bupropionu v těhotenství (n=2; upravený OR= 0,4; 95% CI 0,1-1,6). Statisticky významná souvislost však byla pozorována u defektů komorového septa (n=17; upravený OR=2,5; 95% CI 1,3-5,0) po použití samotného bupropionu během prvního trimestru těhotenství.

### Kojení

Bupropion a jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Rozhodnutí, zda se zdržet kojení nebo léčby bupropionem, je třeba provést po pečlivém zvážení prospěchu kojení pro novorozence/kojence a prospěchu léčby bupropionem pro matku.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Stejně jako ostatní léčiva působící na centrální nervový systém (CNS), může bupropion nepříznivě ovlivnit způsobilost k vykonávání činností vyžadujících správný a rychlý úsudek nebo pohotovost motorické a kognitivní schopnosti. Pacienti si proto musí být před řízením vozidla nebo obsluhováním strojů dostatečně jisti, že bupropion nepříznivě neovlivňuje jejich výkon.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v rámci klinických zkušeností, uspořádané podle četnosti výskytu a tříd orgánových systémů.



Nežádoucí účinky jsou řazeny pod jednotlivými četnostmi výskytu podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Anemie, leukopenie a trombocytopenie.
Poruchy imunitního systému*	Časté	Reakce přecitlivělosti (hypersenzitivita), jako kopřivka.
	Velmi vzácné	Závažné reakce přecitlivělosti, včetně angioedému, dyspnoe/bronchospazmu a anafylaktického šoku.  Artralgie, myalgie a horečka byly hlášené společně s výskytem exantému a jinými příznaky signalizujícími reakci pozdní přecitlivělosti. Tyto příznaky se mohou podobat sérové nemoci.
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
	Méně časté	Pokles tělesné hmotnosti
	Velmi vzácné	Poruchy glykémie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie (viz bod 4.2)
	Časté	Agitovanost, anxieta
	Méně časté	Deprese (viz bod 4.2), zmatenost
	Velmi vzácné	Agresivita, nepřátelství, podrážděnost, neklid, halucinace, abnormální sny včetně nočních můr, depersonalizace, iluze, paranoidní představy
	Není známo	Sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování***, psychóza
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Třes, závrať, poruchy chuti
	Méně časté	Poruchy soustředění
	Vzácné	Konvulze (viz bod 4.4)**

	Velmi vzácné	Dystonie, ataxie, parkinsonismus, nekoordinovanost pohybů, porucha paměti, parestézie, synkopa
Poruchy oka	Časté	Poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie
	Velmi vzácné	Palpitace
Cévní poruchy	Časté	Zvýšení krevního tlaku (v některých případech výrazné), prchavý erytém (flush)
	Velmi vzácné	Vazodilatace, posturální hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, gastrointestinální poruchy včetně nauzey a zvracení
	Časté	Abdominální bolest, zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšení jaterních enzymů, žloutenka, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně*	Časté	Vyrážka, svědění, pocení
	Velmi vzácné	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, zhoršení psoriázy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné	Záškuby
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Častější močení a/nebo retence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Horečka, bolest na hrudi, astenie

\* Hypersenzitivita se může projevit jako kožní reakce. Viz „*Poruchy imunitního systému*“ a „*Poruchy kůže a podkožní tkáně*“.

\*\* Incidence konvulzí je přibližně 0,1% (1/1000). Nejčastějším typem epileptických záchvatů jsou generalizované tonicko-klonické záchvaty, typ záchvatů, které může v některých případech vést k postiktální zmatenosti nebo poruše paměti (viz bod 4.4).

\*\*\* Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby bupropionem nebo krátce po ukončení léčby (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky**

Bylo hlášeno akutní požití dávek překračujících 10násobek maximální terapeutické dávky. Kromě příhod uvedených v bodě Nežádoucí účinky se předávkování projevilo příznaky jako ospalost, ztráta vědomí a/nebo změny na EKG, jako jsou poruchy vedení vzruchu (včetně prodloužení QRS), arytmie a tachykardie; byly hlášeny případy s fatálním koncem. Bylo rovněž hlášeno prodloužení QTc intervalu, ale obvykle bylo pozorováno v souvislosti s prodloužením QRS a zvýšením srdeční frekvence. Ačkoli u většiny pacientů došlo k úpravě stavu bez následků, byla u pacientů, u kterých došlo k předávkování velkým množstvím léku, vzácně hlášena úmrtí v souvislosti s bupropionem.

### **Terapie**

V případě předávkování se doporučuje hospitalizace a mělo by být monitorováno EKG a vitální funkce.

Je nutné zajistit volné dýchací cesty, oxygenaci a umělou ventilaci. Doporučuje se též podání aktivního uhlí. Není známo specifické antidotum. Další léčba se řídí klinickým stavem nebo doporučením z Toxikologického informačního střediska, kde je dostupné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná antidepresiva,  
ATC kód - N06AX12.

#### *Mechanismus účinku*

Bupropion je selektivní inhibitor neuronálního zpětného vychytávání katecholaminů (noradrenalinu a dopaminu) s minimálním účinkem na zpětné vychytávání indolaminů (serotoninu). Bupropion neinhibuje monoaminoxidázu. Mechanismus účinku bupropionu, stejně jako ostatních antidepresiv, není znám, předpokládá se však, že tento účinek je zprostředkován noradrenergními a/nebo dopaminergními mechanismy.

#### *Klinické studie*

Tablety bupropionu s prodlouženým uvolňováním (SR) jsou v podmínkách ustáleného stavu bioekvivalentní s tabletami bupropionu s okamžitým uvolňováním (IR). Účinnost bupropionu SR v léčbě depresí byla prokázána ve dvou 8týdenních, placebem kontrolovaných studiích u dospělých

pacientů léčených ambulantně. V první klinické studii s fixními dávkami bupropionu SR 150 mg/den a 300 mg/den byl bupropion superiorní k placebu v celkovém HAM-D skóre (Hamilton Depression Rating Scale), v CGI skóre závažnosti (Clinical Global Impressions) a v CGI skóre zlepšení. Ve druhé studii s flexibilní dávkou byl bupropion SR v rozmezí 50 až 150 mg podávaný jednou denně superiorní k placebu v HAM-D celkovém skóre, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), CGI skóre závažnosti a zlepšení a bupropion SR v dávkách v rozmezí 50 – 150 mg podávaných dvakrát denně se přiblížil ke statisticky významné odlišnosti od placeba ve všech 4 škálách deprese.

Bupropion SR rovněž prokázal srovnatelný antidepresivní účinek se SSRI přípravky sertralinem, fluoxetinem a paroxetinem v kontrolovaných studiích u pacientů léčených ambulantně po dobu trvání 16 týdnů. První byla 16týdenní kontrolovaná studie u dospělých ambulantních pacientů srovnávající bupropion SR 150 – 300 mg/den se sertralinem v dávce 50 – 200 mg/den. Následovaly 2 placebem kontrolované 8týdenní studie srovnávající bupropion SR (150 – 400 mg/den) a sertralin (50 – 200 mg/den) u dospělých ambulantních pacientů, 2 placebem kontrolované 8týdenní studie srovnávající bupropion SR (150 – 400 mg/den) a fluoxetin (20 – 60 mg/den) u dospělých ambulantních pacientů a jedna 6týdenní kontrolovaná studie srovnávající bupropion (100 – 300 mg/den) a paroxetin (10 – 40 mg/den) u ambulantně léčených starších pacientů. Ve všech studiích byly bupropion SR a SSRI přípravky srovnatelné účinkem v léčbě deprese měřeno HAM-D celkovým skóre a CGI skóre závažnosti a zlepšení. Výskyt sexuálních dysfunkcí (podle DSM-IV kritérií a měření dle pohovorů vedených zkoušejícími) byl významně vyšší u SSRI fluoxetinu a sertralínu než u bupropionu. Navíc byl bupropion spojen s nižším výskytem sedace napříč všemi SSRI studiemi.

Účinnost tablet s prodlouženým uvolňováním bupropionu v prevenci relapsu depresí byla potvrzena v dlouhodobých (52 týdnů) studiích zaměřených na prevenci relapsů u dospělých ambulantních pacientů. Pacienti, kteří reagovali na 8týdenní otevřenou léčbu bupropionem s prodlouženým uvolňováním v dávce 300 mg/den, byli randomizováni ke stejné dávce bupropionu s prodlouženým uvolňováním nebo k placebu. Pacienti pokračující v léčbě bupropionem s prodlouženým uvolňováním vykazali významně nižší množství relapsů v následujících 44 týdnech ve srovnání se skupinou užívající placebo. Bupropion byl v průběhu dlouhodobé léčby dobře tolerován, bez klinicky významných změn ve vitálních funkcích oproti počátečním údajům a se středně významným průměrným poklesem tělesné hmotnosti, který narůstal s narůstající úvodní tělesnou hmotností.

Ve studii ZYB40014 měly zkoumané osoby alespoň jeden z následujících stavů s nebo bez kontrolované hypertenze: anamnézu infarktu myokardu, anamnézu intervenčního kardiologického výkonu, stabilní anginu pectoris, periferní vaskulární onemocnění nebo městnavé srdeční selhání třídy I. nebo II. I když byli tyto pacienti starší, více nemocní a déle kouřili více cigaret, byla účinnost bupropionu SR u této kompromitované skupiny pacientů velkou měrou srovnatelná s výsledky dřívějších studií s obecnou populací kuřáků užívajících bupropion SR.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Maximálních plazmatických koncentrací bupropionu po perorálním podání ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním bývá u zdravých dobrovolníků dosaženo do 3 hodin.

Tři studie naznačují, že expozice bupropionu může být zvýšená, pokud jsou tablety s prodlouženým uvolňováním bupropionu užívány s jídlem. Pokud byly podány po jídle, zvýšily se vrcholové plazmatické koncentrace bupropionu ( $C_{max}$ ) v těchto třech studiích o 11 %, 16 % a 35 %. Celková expozice bupropionu (AUC) v těchto třech studiích vzrostla o 17 %, 17 % a 19 % (viz bod 4.5). Při chronickém podávání 150 až 300 mg denně se bupropion a jeho metabolity vyznačují lineární kinetikou.

### Distribuce

Bupropion je rozsáhle distribuován – hodnota zdánlivého distribučního objemu je přibližně 2000 l. Bupropion a jeho metabolit hydroxybupropion jsou v poměrně malé míře vázány na plazmatické proteiny (bupropion z 84 %, hydroxybupropion ze 77 %). Míra vazby dalšího metabolitu, threohydrobupropionu, na plazmatické proteiny je v porovnání s bupropionem asi poloviční.

### **Biotransformace**

U lidí je bupropion extenzivně metabolizován. V krevní plazmě byly identifikovány tři farmakologicky aktivní metabolity: hydroxybupropion a dva aminoalkoholové izomery: threohydrobupropion a erythrohydrobupropion. Tyto metabolity mohou mít klinický význam, jelikož jejich plazmatické koncentrace jsou v porovnání s plazmatickými koncentracemi bupropionu stejně vysoké nebo vyšší. Erythrohydrobupropion se po jednorázové dávce bupropionu nepodařilo v plazmě stanovit. Aktivní metabolity podléhají další biotransformaci na inaktivní metabolity a vylučují se močí.

Studie *in vitro* svědčí o tom, že bupropion je biotransformován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion primárně prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 (CYP2B6), zatímco tvorby threohydrobupropionu se izoenzymy cytochromu P450 neúčastní (viz bod 4.5).

Jak bupropion, tak hydroxybupropion jsou relativně slabými kompetitivními inhibitory izoenzymu CYP2D6, hodnoty  $K_i$  činí u bupropionu *in vitro* 21  $\mu\text{M}$ , u hydroxybupropionu 13,3  $\mu\text{M}$ . U zdravých dobrovolníků, o nichž bylo známo, že u nich probíhá rychlá metabolizace prostřednictvím izoenzymu CYP2D6, mělo společné podání bupropionu a desipraminu za následek dvojnásobný vzestup  $C_{\text{max}}$  desipraminu a pětinašobný vzestup jeho AUC. Tento efekt trval po dobu nejméně 7 dnů po podání poslední dávky bupropionu. Protože bupropion není metabolizován cestou CYP2D6, nepředpokládá se, že by desipramin ovlivňoval farmakokinetiku bupropionu. Při souběžné aplikaci bupropionu se substráty izoenzymu CYP2D6 se doporučuje zvláštní opatrnost (viz bod 4.5).

U zvířat se prokázalo, že bupropion po subchronickém podávání indukuje svůj vlastní metabolismus. Enzymová indukce bupropionu ani hydroxybupropionu u dobrovolníků, ani u pacientů užívajících doporučené dávky bupropion-hydrochloridu po dobu 10 až 45 dnů není doložena.

Vrcholové plazmatické koncentrace hydroxybupropionů jsou přibližně desetinásobné oproti vrcholové hladině původního přípravku v ustáleném stavu. Doby do vrcholové koncentrace metabolitů erythrohydrobupropionu a threohydrobupropionu jsou podobné jako u metabolitu hydroxybupropionu. Ve studii se zdravými dobrovolníky snižoval ritonavir v dávce 100 mg dvakrát denně AUC bupropionu o 22 % a  $C_{\text{max}}$  bupropionu o 21 %. AUC a  $C_{\text{max}}$  metabolitů bupropionu byly sníženy o 0 až 44 %. Ve druhé studii se zdravými dobrovolníky snižoval ritonavir v dávce 600 mg dvakrát denně AUC bupropionu o 66 % a  $C_{\text{max}}$  bupropionu o 62 %. AUC a  $C_{\text{max}}$  metabolitů bupropionu byly sníženy o 42 až 78 %.

V další studii se zdravými dobrovolníky snižoval přípravek Kaletra (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně) AUC a  $C_{\text{max}}$  bupropionu o 57 %. AUC a  $C_{\text{max}}$  hydroxybupropionu byly sníženy o 50 resp. 31 %.

Vrcholových plazmatických koncentrací hydroxybupropionu a threohydrobupropionu je dosaženo přibližně za 6 hodin po podání jedné dávky bupropionu s prodlouženým uvolňováním.

### **Eliminace**

U lidí se po perorálním podání 200 mg radioaktivně značeného bupropionu ( $^{14}\text{C}$ -bupropionu) objevilo 87 % radioaktivní dávky v moči a 10 % radioaktivní dávky ve stolici. Podíl dávky bupropionu vyloučený v metabolicky nezměněné formě byl pouze 0,5 %, což je výsledek odpovídající extenzivnímu metabolismu bupropionu. Aktivní metabolity byly v moči zdrojem méně než 10 % této dávky  $^{14}\text{C}$ .

Střední hodnota zdánlivé clearance po perorálním podání bupropionu je přibližně 200 l/h a střední hodnota eliminačního poločasu bupropionu je přibližně 20 hodin.

Eliminační poločas hydroxybupropionu je přibližně 20 hodin a jeho plocha pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace léčiva na čase (AUC) v ustáleném stavu je přibližně 17x větší než AUC bupropionu. Eliminační poločasy threohydrobupropionu (37 hodin) a erythrohydrobupropionu (33 hodin) jsou delší než u bupropionu a tyto metabolity mají v porovnání s bupropionem vyšší hodnoty AUC v ustáleném stavu (threohydrobupropion 8krát, erythrohydrobupropion 1,6krát).

Ustáleného stavu plazmatických koncentrací bupropionu a jeho metabolitů bývá dosaženo během 8 dnů.

#### **Pacienti s renální dysfunkcí**

Při poruše renálních funkcí může být snížena eliminace bupropionu a jeho hlavních metabolitů (viz bod 4.4). U pacientů v konečné fázi renálního selhání, nebo se středně těžkou až těžkou poruchou renálních funkcí byla expozice bupropionu a/nebo jeho metabolitů zvýšena.

#### **Pacienti s jaterní dysfunkcí**

Farmakokinetika bupropionu a jeho aktivních metabolitů nebyla statisticky signifikantně rozdílná u pacientů s mírnou a středně těžkou formou jaterní cirhózy a u zdravých dobrovolníků kromě větší individuální variability hodnot u pacientů s cirhózou. U pacientů s těžkou formou jaterní cirhózy byly  $C_{\max}$  a AUC bupropionu značně zvýšené (průměrný rozdíl byl přibližně 70% u  $C_{\max}$  a trojnásobný u AUC) asi větší variabilitou hodnot ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Průměrný poločas hladin byl také prodloužen u pacientů s těžkou cirhózou o přibližně 40 %. Pacienti s těžkou jaterní cirhózou měli navíc  $C_{\max}$  metabolitu nižší přibližně o 30 až 70 %, průměrná AUC měla tendence ke zvýšení (přibližně o 30 % až 50 %), median  $t_{\max}$  byl opožděn o přibližně 20 hodin a průměrný poločas byl přibližně dvojnásobně až čtyřnásobně delší ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.4).

#### **Starší pacienti**

Farmakokinetické studie u starších pacientů vykazují rozdílné výsledky. Studie s jednou dávkou neprokázala rozdíl ve farmakokinetice bupropionu a jeho metabolitů mezi staršími pacienty a mladými dospělými. Jiná farmakokinetická studie s jednou i opakovanými dávkami uvádí pravděpodobnost vyšší kumulace bupropionu a jeho metabolitů u starších pacientů. Klinické zkušenosti neukazují na rozdíly tolerance u starších a mladších pacientů, ale zvýšená citlivost u starších pacientů nemůže být vyloučena (viz bod 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

#### **Kancerogenita/mutagenita**

Studie onkogenity u myši a potkanů nepotvrdily kancerogenitu u těchto druhů.

#### **Reprodukční toxicita**

##### ***Fertilita***

Při dávkách 300 mg/kg/den odpovídajících přibližně až 7násobku maximální doporučené dávky u člověka (MRHD) (při dávkování na základě  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) nebyly u potkanů prokázány škodlivé účinky na fertilitu.

##### ***Těhotenství***

Při dávkách 450 mg/kg/den odpovídajících u potkanů více než 10násobek MRHD a u králíků při dávkách 150 mg/kg/den přibližně 7násobku MRHD (při dávkování na základě  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) nebyla prokázána teratogenita. Expozice při dávce 300 mg/kg/den v jedné ze studií na potkanech, odpovídala 1,7násobku hodnoty u člověka založené na hodnotách AUC v rovnovážném stavu. U králíků došlo k mírnému zvýšení skeletálních variací (zvýšení incidence běžných anatomických variací - akcesorního hrudního žebra a opožděné osifikace článků prstů) při dávkách přibližně odpovídajících maximální dávce u člověka a vyšší a při toxických dávkách pro matku bylo pozorováno snížení fetální hmotnosti. Při expozičních odpovídajících přibližně 7násobku MRHD (při dávkování na základě  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) nebyly pozorovány žádné účinky na mláďata potkanů, pokud byl bupropion podáván před pářením a v průběhu těhotenství a kojení.

#### **Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat**

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány jaterní změny, které ale byly vyvolány působením induktoru hepatálních enzymů. Při klinických dávkách se u člověka neobjevily známky enzymové indukce, což nasvědčuje tomu, že hepatální nálezy u laboratorních zvířat mají pro hodnocení a odhad rizika bupropionu u lidí jen omezený význam.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### *Jádro tablety*

mikrokrytalická celulosa  
hypromelosa  
monohydrát cystein-hydrochloridu  
magnesium-stearát

#### *Potahová vrstva*

hypromelosa 2910/6 (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400  
karnaubský vosk (jako leštidlo)

#### *Černý inkoust*

čištěná voda  
černý oxid železitý (E172)  
isopropylalkohol  
propylenglykol (E1520)  
hypromelosa 2910/06 (E464)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

#### **Druh obalu:**

#### Balení pro 30 a 60 tablet s prodlouženým uvolňováním:

1) blistr zabezpečený proti otevření dětmi (PA-Al-PVC/papír-Al) a příbalová informace v českém jazyce umístěny v papírové krabičce, krabička.

2) blistr zabezpečený proti otevření dětmi (PA-Al-PVC/papír-Al) umístěný v papírové krabičce a příbalová informace v českém jazyce přilepená na papírové krabičce, krabička.

#### Balení pro 100 tablet s prodlouženým uvolňováním:

Blistr zabezpečený proti otevření dětmi (PA-Al-PVC/papír-Al) a příbalová informace v českém jazyce umístěny v papírové krabičce, krabička.

#### **Velikost balení:**

Balení obsahující 30,60 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Glaxo Group Ltd.  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex, TW8 9GS  
Velká Británie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

30/067/01-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace přípravku: 7. 2. 2001  
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 5. 2014

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26.11.2014