

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Elontril 150 mg  
Elontril 300 mg  
tablety s riadeným uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje bupropiónium-chlorid 150 mg alebo 300 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

150 mg tableta: Krémovobiela až svetložltá okrúhla tableta na jednej strane s označením „GS 5FV 150” čiernym atramentom a na druhej strane bez označenia.

300 mg tableta: Krémovobiela až svetložltá okrúhla tableta na jednej strane s označením „GS 5YZ 300” čiernym atramentom a na druhej strane bez označenia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Elontril je indikovaný na liečbu depresívnych epizód.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Odporúčaná začiatková dávka je 150 mg, podávaných jedenkrát denne. Optimálna dávka sa v klinických skúšaniach nestanovila. Ak po 4 týždňoch liečby dávkou 150 mg nie je pozorované žiadne zlepšenie, dávka sa môže zvýšiť na 300 mg, podávaných jedenkrát denne. Medzi dvoma po sebe nasledujúcimi dávkami má byť najmenej 24-hodinový odstup.

Nástup účinku bupropiónu bol pozorovaný už po 14. dňoch po začatí liečby. Tak ako u všetkých antidepresív, úplný antidepresívny účinok Elontrilu nemusí byť zjavný ihneď, ale až po niekoľkých týždňoch liečby.

Pacienti s depresiou sa majú liečiť počas dostatočne dlhej doby najmenej 6 mesiacov, aby sa zaistilo, že u nich nepretrvávajú žiadne symptómy.

Nespavosť je veľmi častou nežiaducou udalosťou, ktorá je často prechodná. Výskyt nespavosti je možné znížiť tak, že sa dávka nebude užívať pred spaním (za predpokladu, že medzi dávkami je najmenej 24-hodinový odstup).

#### – **Prestavenie pacientov z tabliet WELLBUTRIN SR:**

Pri prestavení pacientov z tablety s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu užíwanej dvakrát denne na tablety Elontrilu sa má, pokiaľ je to možné, podať rovnaká celková denná dávka.

##### *Pediatrická populácia*

Elontril sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.4). Bezpečnosť a účinnosť Elontrilu u pacientov mladších ako 18 rokov sa nestanovila.

##### *Staršie osoby*

U starších osôb sa dokázala nejednoznačná účinnosť. V klinickom skúšaní staršie osoby dodržiavali rovnakú dávkovaciu schému ako dospelí (pozri Dospelí). U niektorých starších jedincov nie je možné vylúčiť väčšiu vnímavosť.

##### *Porucha funkcie pečene*

Elontril sa musí používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4). Vzhľadom na zvýšenú variabilitu farmakokinetiky u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je u týchto pacientov odporúčaná dávka 150 mg jedenkrát denne.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U týchto pacientov je odporúčaná dávka 150 mg jedenkrát denne, pretože bupropión a jeho aktívne metabolity sa môžu u takýchto pacientov kumulovať vo väčšej miere ako zvyčajne (pozri časť 4.4).

##### Spôsob podávania

Tablety Elontrilu sa majú prehltnúť vcelku. Tablety sa nemajú rezať, drviť alebo žuvať, nakoľko to môže viesť k zvýšenému riziku vedľajších účinkov, vrátane záchvatov. Tablety Elontrilu sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

##### *Ukončenie liečby*

Aj keď sa v klinických skúšaníach s Elontrilom nepozorovali reakcie z vysadenia (hodnotené skôr na základe spontánne hlásených udalostí ako na základe hodnotiacich škál), môže sa zväziť obdobie postupného znižovania dávky. Bupropión je selektívny inhibítor spätného vychytávania katecholamínov v neurónoch a nie je možné vylúčiť rebound fenomén ani reakcie z vysadenia.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Elontril je kontraindikovaný u pacientov užívajúcich akýkoľvek ďalší liek obsahujúci bupropión, pretože výskyt záchvatov závisí od dávky, a aby sa zabránilo predávkovaniu.

Elontril je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú v súčasnosti záchvatové ochorenie alebo ktorí majú v anamnéze záchvaty.

Elontril je kontraindikovaný u pacientov s potvrdeným nádorom centrálného nervového systému.

Elontril je kontraindikovaný u pacientov, u ktorých kedykoľvek počas liečby, dochádza k náhlemu vysadeniu alkoholu alebo akéhokoľvek lieku, o ktorom je známe, že sa spája s rizikom vzniku záchvatov po vysadení (hlavne benzodiazepíny a látky podobné benzodiazepínom).

Použitie Elontrilu je kontraindikované u pacientov s ťažkou cirhózou pečene.

Elontril je kontraindikovaný u pacientov s bulímiou alebo mentálnou anorexiou, diagnostikovanou v súčasnosti alebo v minulosti.

Súbežné použitie Elontrilu a inhibítorov monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikované. Medzi vysadením ireverzibilných IMAO a začiatkom liečby Elontrilom má uplynúť aspoň 14 dní. Pri reverzibilných IMAO je postačujúca 24-hodinová doba.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Záchvaty

Odporúčaná dávka tabliet s riadeným uvoľňovaním bupropiónu sa nemá prekročiť, pretože bupropión je spojený s rizikom vzniku záchvatu závislým od dávky. V klinických skúškach bol pri podávaní tabliet s riadeným uvoľňovaním bupropiónu v dávkach do 450 mg/deň celkový výskyt záchvatov približne 0,1 %.

Pri použití Elontrilu existuje zvýšené riziko vzniku záchvatov pri prítomnosti predispozičných rizikových faktorov, ktoré znižujú záchvatový prah. Z tohto dôvodu sa Elontril má podávať opatrne pacientom s jedným alebo viacerými predispozičnými stavmi k zníženému záchvatovému prahu.

U všetkých pacientov sa majú zhodnotiť predispozičné rizikové faktory, ktoré zahŕňajú:

- súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že znižujú záchvatový prah (napr. antipsychotiká, antidepresíva, antimalariká, tramadol, teofylín, systémové steroidy, chinolóny a sedatívne antihistaminiká),
- abúzus alkoholu (pozri tiež časť 4.3),
- úraz hlavy v anamnéze,
- diabetes liečený hypoglykemikami alebo inzulínom,
- používanie stimulancií alebo anorektík.

Elontril sa musí vysadiť a nesmie sa odporúčať u pacientov, u ktorých sa počas liečby vyskytne záchvat.

##### Interakcie (pozri časť 4.5)

Plazmatické hladiny bupropiónu a jeho metabolitov sa môžu v dôsledku farmakokinetických interakcií zmeniť, čo môže zvýšiť možnosť nežiaducich účinkov (napr. suchosť v ústach, insomnie, záchvaty). Z tohto dôvodu je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní bupropiónu s liekmi, ktoré môžu indukovať alebo inhibovať metabolizmus bupropiónu.

Bupropión inhibuje metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450 2D6. Odporúča sa opatrnosť pri súbežnom podávaní liekov metabolizovaných týmto enzýmom.

V literatúre bolo preukázané, že lieky, ktoré inhibujú CYP2D6, môžu viesť k zníženiu koncentrácií endoxifénu, ktorý je aktívnym metabolitom tamoxifénu. Preto by sa malo, ak je to možné, vyhnúť užívaniu bupropiónu, ktorý je inhibítorom CYP2D6, počas liečby tamoxifénom (pozri časť 4.5).

## Neuropsychiatria

### ***Samovražda/samovražedné predstavy alebo klinické zhoršenie***

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

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania pri antidepresívach v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

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

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

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

U pacientov, u ktorých dôjde k vzniku samovražedných predstáv/správania, sa má zvážiť zmena režimu liečby, vrátane možného vysadenia lieku, hlavne ak sú tieto symptómy ťažké, vzniknú náhle, alebo ak neboli súčasťou prejavujúcich sa symptómov pacienta.

### ***Neuropsychiatrické symptómy zahŕňajúce mániu a bipolárnu poruchu***

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

Údaje u zvierat poukazujú na možnosť vzniku abúzu. Skúšania zamerané na náchylnosť k abúzu u ľudí a rozsiahle klinické skúsenosti však ukazujú, že bupropión má nízky potenciál pre vyvolanie abúzu.

Klinické skúsenosti s bupropiónom u pacientov podrobujúcich sa elektrokonvulzívnej liečbe (ECT) sú obmedzené. U pacientov podrobujúcich sa ECT súbežne s liečbou bupropiónu je potrebná opatrnosť.

### Precitlivenosť

Ak u pacientov dôjde počas liečby k reakciám z precitlivenosti, Elontril sa musí okamžite vysadiť. Lekári si majú byť vedomí toho, že príznaky môžu progredovať alebo sa znovu objaviť aj po vysadení Elontrilu a musia zabezpečiť, aby bola symptomatická liečba podávaná počas dostatočne dlhej doby (najmenej počas jedného týždňa). Príznaky zvyčajne zahŕňajú kožnú vyrážku, pruritus, urtikáriu alebo bolesť na hrudníku, ale závažnejšie reakcie môžu zahŕňať angioedém, dyspnoe/bronchospazmus, anafylaktický šok, multiformný erytém alebo Stevensov-Johnsonov syndróm. Artralgia, myalgia a horúčka boli taktiež hlásené v súvislosti s vyrážkou a inými príznakmi svedčiacimi o oneskorenej precitlivenosti (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov sa príznaky zmiernili po vysadení bupropiónu a začatí liečby antihistaminikami alebo kortikosteroidmi a postupom času vymizli.

### Kardiovaskulárne ochorenie

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

### Krvný tlak

Dokázalo sa, že bupropión nespôsobuje významné zvýšenie krvného tlaku u nedeprívnych pacientov s hypertenziou 1. stupňa. V klinickej praxi však bola u pacientov užívajúcich bupropión hlásená hypertenzia, ktorá môže byť v niektorých prípadoch ťažká (pozri časť 4.8) a môže si vyžadovať akútnu liečbu. Toto sa pozorovalo u pacientov s už existujúcou aj bez už existujúcej hypertenzie.

Na začiatku liečby sa má zistiť bazálny krvný tlak a následne sa má sledovať, hlavne u pacientov s už existujúcou hypertenziou. Ak sa spozoruje klinicky významné zvýšenie krvného tlaku, má sa zvážiť vysadenie Elontrilu.

Súbežné používanie bupropiónu a nikotínového transdermálneho systému môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku.

### Brugadov syndróm

Bupropión môže demaskovať Brugadov syndróm, zriedkavé dedičné ochorenie sodíkového kanála v srdci s charakteristickými zmenami na EKG (elevácia ST segmentu a abnormality T vlny v pravých prekordiálnych zvodoch), ktoré môže viesť k zástave srdca a/alebo náhlej smrti. Odporúča sa opatrnosť u pacientov s Brugadovým syndrómom alebo rizikovými faktormi, ako je rodinná anamnéza zástavy srdca alebo náhlej smrti.

### Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia - U detí a dospievajúcich s depresívnou poruchou a inými psychiatrickými poruchami a ochoreniami je liečba antidepresívami spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok a samovražedného správania.

Porucha funkcie pečene – Bupropión sa v rozsiahlej miere metabolizuje v pečeni na aktívne metabolity, ktoré sú ďalej metabolizované. U pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene sa v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely vo farmakokinetike bupropiónu, ale plazmatické hladiny bupropiónu u jednotlivých pacientov vykazovali vyššiu variabilitu. Z tohto dôvodu sa má Elontril používať opatrne u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Všetci pacienti s poruchou funkcie pečene majú byť pozorne sledovaní kvôli možným nežiaducim účinkom (napr. insomnia, suchosť v ústach, záchvaty), ktoré by mohli signalizovať vysoké hladiny liečiva alebo jeho metabolitov.

Porucha funkcie obličiek – Bupropión sa vylučuje hlavne močom vo forme metabolitov. Z toho dôvodu sa bupropión a jeho aktívne metabolity môžu u pacientov s poruchou funkcie obličiek kumulovať vo väčšej miere ako zvyčajne. Pacient má byť pozorne sledovaný kvôli možným nežiaducim účinkom (napr. insomnia, suchosť v ústach, záchvaty), ktoré by mohli signalizovať vysoké hladiny liečiva alebo jeho metabolitov (pozri časť 4.2).

Staršie osoby – U starších osôb nebola účinnosť jednoznačne preukázaná. V klinickom skúšaní staršie osoby dodržiavali rovnakú dávkovaciú schému ako dospelí (pozri časť 4.2 Dospelí a časť 5.2). U niektorých starších jedincov nie je možné vylúčiť väčšiu vnímavosť.

#### Ovplyvnenie výsledkov vyšetrenia moču

Vzhľadom na to, že bupropión má chemickú štruktúru podobnú amfetamínu, ovplyvňuje výsledky niektorých testov na rýchlu detekciu prítomnosti drog v moči, čo môže viesť k falošnej pozitívite výsledkov, hlavne na prítomnosť amfetamínov. Pozitívny výsledok treba zvyčajne potvrdiť špecifickejšou metódou.

#### Nevhodné cesty podania

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

#### Sérotonínový syndróm

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, keď bol Elontril súbežne podávaný so sérotonínergickou látkou, akou sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI) (pozri časť 4.5). Ak je súbežná liečba s inými sérotonínergickými látkami klinicky nevyhnutná, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a v období zvyšovania dávky.

Sérotonínový syndróm môže zahŕňať zmeny duševného stavu (napr. agitovanosť, halucinácie, kómu), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardiu, nestabilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne abnormality (napr. hyperreflexiu, poruchu koordinácie, stuhnutosť) a/alebo gastrointestinálne príznaky (napr. nauzeu, vracanie, hnačku). V prípade podozrenia na sérotonínový syndróm sa má v závislosti od závažnosti príznakov zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na to, že inhibítory monoaminoxidázy A a B taktiež zvyšujú aktivitu katecholaminergických dráh, mechanizmom odlišným od bupropiónu, súbežné použitie Elontrilu a inhibítorov monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože pri ich súbežnom podávaní existuje zvýšená možnosť nežiaducich reakcií. Medzi vysadením ireverzibilných IMAO a začiatkom liečby Elontrilom má uplynúť aspoň 14 dní. Pri reverzibilných IMAO je postačujúca 24-hodinová doba.

#### Vplyv bupropiónu na iné lieky

Aj keď bupropión nie je metabolizovaný izoenzýmom CYP2D6, bupropión a jeho hlavný metabolit, hydroxybupropión, inhibujú metabolickú dráhu CYP2D6. Súbežné podávanie bupropiónu a dezipramínu zdravým dobrovoľníkom, ktorí sú extenzívnymi metabolizátormi izoenzýmu CYP2D6, viedlo k veľkému (2- až 5-násobnému) zvýšeniu  $C_{\max}$  a AUC dezipramínu. Inhibícia CYP2D6 trvala počas najmenej 7 dní po poslednej dávke bupropiónu.

Súbežná liečba liekmi s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú primárne metabolizované prostredníctvom CYP2D6, sa má začať na dolnej hranici rozmedzia dávky súbežne podávaného lieku. Takéto lieky zahŕňajú niektoré antidepresíva (napr. dezipramín, imipramín), antipsychotiká (napr. risperidón, tioridazín), betablokátory (napr. metoprolol), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a antiarytmiká typu 1C (napr. propafenón, flekainid). Ak sa Elontril pridáva do režimu liečby pacienta, ktorý už užíva takýto liek, má sa zvážiť potreba zníženia dávky prvotne užívaného lieku. V týchto prípadoch sa musí očakávaný prínos liečby Elontrilom pozorne porovnať s možnými rizikami.

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, keď bol Elontril súbežne podávaný so sérotonínergickou látkou, akou sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré vyžadujú metabolickú aktiváciu prostredníctvom CYP2D6 na to, aby boli účinné (napr. tamoxifén), môžu mať zníženú účinnosť, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi CYP2D6, ako napr. bupropión (pozri časť 4.4).

Aj keď citalopram (SSRI) nie je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2D6, v jednom skúšaní bupropión zvýšil  $C_{\max}$  citalopramu o 30 % a AUC citalopramu o 40 %.

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

#### Vplyv iných liekov na bupropión

Bupropión sa metabolizuje na svoj hlavný aktívny metabolit, hydroxybupropión, hlavne prostredníctvom cytochrómu P450 CYP2B6 (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré môžu ovplyvniť metabolizmus bupropiónu cez izoenzým CYP2B6 (napr. substráty pre CYP2B6: cyklofosfamid, ifosfamid a inhibítory CYP2B6: orfenadrín, tiklopidín, klopidogrel), môže viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám bupropiónu a nižším hladinám aktívneho metabolitu, hydroxybupropiónu. Klinické následky inhibície metabolizmu bupropiónu cez enzým CYP2B6 a následné zmeny v pomere medzi bupropiónom a hydroxybupropiónom v súčasnosti nie sú známe.

Vzhľadom na to, že bupropión sa v rozsiahlej miere metabolizuje, opatrnosť je potrebná pri podávaní bupropiónu súbežne s liečivami, o ktorých je známe, že indukujú metabolizmus (napr. karbamazepín, fenytoín, ritonavir, efavirenz) alebo inhibujú metabolizmus (napr. valproát), pretože tieto liečivá môžu ovplyvniť jeho klinickú účinnosť a bezpečnosť.

V skupine štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa preukázalo, že ritonavir (v dávke 100 mg dvakrát denne alebo 600 mg dvakrát denne) alebo ritonavir 100 mg plus 400 mg lopinaviru dvakrát denne znížili expozíciu bupropiónu a jeho hlavných metabolitov v závislosti od dávky o približne 20 % a 80 % v uvedenom poradí (pozri časť 5.2). Podobne, efavirenz v dávke 600 mg raz denne počas dvoch týždňov znížil expozíciu bupropiónu u zdravých dobrovoľníkov približne o 55 %. Klinické následky zníženej expozície sú nejasné, ale môžu zahŕňať zníženú účinnosť v liečbe depresie. Pacienti užívajúci niektorý z týchto liekov spolu s bupropiónom môžu potrebovať zvýšiť dávku bupropiónu, ale maximálna odporúčaná dávka sa nesmie prekročiť.

### Informácie o iných interakciách

Opatrnosť je potrebná pri podávaní Elontrilu pacientom, ktorí súbežne užívajú buď levodopu, alebo amantadín. Obmedzené klinické údaje poukazujú na vyšší výskyt nežiaducich účinkov (napr. nauzea, vracanie a neuropsychiatrické udalosti - pozri časť 4.8) u pacientov užívajúcich bupropión súbežne buď s levodopou, alebo amantadínom.

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

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické skúšania s bupropiónom a súbežne podávanými benzodiazepínmi. Na základe *in vitro* metabolických dráh, neexistuje opodstatnenie pre takúto interakciu. Po súbežnom podávaní bupropiónu s diazepamom zdravým dobrovoľníkom došlo k nižšej sedácii ako pri podávaní samotného diazepamu.

Neuskutočnilo sa žiadne systematické hodnotenie kombinácie bupropiónu s antidepresívami (inými ako dezipramín a citalopram), benzodiazepínmi (inými ako diazepam) alebo neuroleptikami. Obmedzené klinické skúsenosti existujú aj s ľubovníkom bodkovaným.

Súbežné používanie Elontrilu a nikotínového transdermálneho systému (NTS) môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie zamerané na výsledky gravidít po užívaní bupropiónu matkami v prvom trimestri hlásili súvislosť so zvýšeným rizikom niektorých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií, špeciálne defektov komorového septa a defektov ľavého výtokového traktu. Tieto zistenia nie sú konzistentné naprieč štúdiami. Hodnotenie skúšaní na experimentálnych zvieratách nepreukazuje priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Elontril sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu bupropiónom alebo nie je k dispozícii alternatívna liečba.

### Dojčenie

Bupropión a jeho metabolity sa vylučujú do ľudskeho materskeho mlieka. Pri rozhodnutí, či prerušiť dojčenie alebo liečbu Elontrilom, je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre novorodenca/dojča a prínos liečby Elontrilom pre matku.

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tak ako ostatné lieky pôsobiace na CNS, bupropión môže mať vplyv na schopnosť vykonávať úlohy, ktoré si vyžadujú úsudok alebo motorické a kognitívne zručnosti. Z tohto dôvodu majú byť pacienti pred vedením vozidla alebo obsluhou strojov obozretní a majú si byť celkom istí, že Elontril nemá nepriaznivý vplyv na ich výkonnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**



Nižšie uvedený zoznam poskytuje informácie o nežiaducich účinkoch identifikovaných z klinických skúseností, ktoré sú kategorizované podľa výskytu a tried orgánových systémov.

Nežiaduce účinky sú zoradené pod hlavičkami frekvencie s použitím nasledujúceho pravidla: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Neznáme	Anémia, leukopénia a trombocytopenia
<b>Poruchy imunitného systému*</b>	Časté	Reakcie z precitlivosti ako je urtikária.
	Veľmi zriedkavé	Závažnejšie reakcie z precitlivosti zahŕňajúce angioedém, dyspnoe/bronchospazmus a anafylaktický šok.  Artralgia, myalgia a horúčka boli taktiež hlásené v súvislosti s vyrážkou a inými príznakmi svedčiacimi o oneskorenej precitlivosti. Tieto príznaky môžu pripomínať sérovú chorobu.
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Časté	Anorexia
	Menej časté	Zníženie telesnej hmotnosti
	Veľmi zriedkavé	Zmeny v hladinách glukózy v krvi
	Neznáme:	Hyponatriémia
<b>Psychické poruchy</b>	Veľmi časté	Insomnia (pozri časť 4.2)
	Časté	Agitovanosť, úzkosť
	Menej časté	Depresia (pozri časť 4.4), zmätenosť
	Veľmi zriedkavé	Agresivita, nepriateľstvo, podráždenosť, nepokoj, halucinácie, abnormálne sny zahŕňajúce nočné mory, depersonalizácia, bludy, paranoidné predstavy
	Neznáme	Suicidiálne myšlienky a suicidiálne správanie***, psychóza, dysfémia, panický záchvat
<b>Poruchy nervového systému</b>	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Tremor, závrat, poruchy vnímania chuti
	Menej časté	Porucha koncentrácie
	Zriedkavé	Záchvaty (pozri nižšie)**
	Veľmi zriedkavé	Dystónia, ataxia, parkinsonizmus, porucha koordinácie, porucha pamäti, parestézia, synkopa
	Neznáme	Sérotonínový syndróm****
<b>Poruchy oka</b>	Časté	Poruchy videnia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Časté	Tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Menej časté	Tachykardia
	Veľmi zriedkavé	Palpitácie
<b>Poruchy ciev</b>	Časté	Zvýšenie krvného tlaku (niekedy závažné), návaly tepla
	Veľmi zriedkavé	Vazodilatácia, posturálna hypotenzia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Veľmi časté	Suchosť v ústach, tráviace ťažkosti zahŕňajúce nauzeu a vracanie
	Časté	Bolesť brucha, zápcha
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	Veľmi zriedkavé	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, žltacka, hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva*</b>	Časté	Vyrážka, pruritus, potenie
	Veľmi zriedkavé	Multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, zhoršenie psoriázy, alopecia
	Neznáme	Zhoršenie systémového lupusu erythematosus, kožný

		lupus erythematosus, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Veľmi zriedkavé	Záškľby
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Veľmi zriedkavé	Časté močenie a/alebo retencia moču, inkontinencia moču
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Časté	Horúčka, bolesť na hrudníku, asténia

\* Precitlivosť sa môže prejavovať vo forme kožných reakcií. Pozri „Poruchy imunitného systému“ a „Poruchy kože a podkožného tkaniva“.

\*\* Výskyt záchvatov je približne 0,1 % (1/1 000). Najčastejším typom záchvatov sú generalizované tonicko-klonické záchvaty, typ záchvatu, ktorý v niektorých prípadoch môže spôsobiť post-iktálnu zmätenosť alebo poruchy pamäti (pozri časť 4.4).

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

\*\*\*\* Sérotonínový syndróm sa môže vyskytnúť v dôsledku interakcie medzi bupropiónom a sérotonínergickým liekom, akým sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

Bolo hlásené akútne požitie dávok bupropiónu prevyšujúcich desaťnásobok maximálnej terapeutickej dávky. Okrem udalostí hlásených ako nežiaduce účinky boli následkom predávkovania príznaky zahŕňajúce ospalosť, stratu vedomia a/alebo zmeny elektrokardiogramu (EKG), ako sú poruchy vedenia vzruchu (vrátane predĺženia QRS komplexu), arytmie a tachykardia. Bolo hlásené aj predĺženie QTc intervalu, ale zvyčajne sa pozorovalo v spojení s predĺžením QRS a zvýšenou srdcovou frekvenciou.

Aj keď sa väčšina pacientov zotavila bez následkov, u pacientov, ktorí požili príliš veľké dávky liečiva, bolo zriedkavo hlásené úmrtie spojené s bupropiónom. Hlásený bol aj sérotonínový syndróm.

Liečba: V prípade predávkovania sa odporúča hospitalizácia. Musí sa sledovať EKG a životné funkcie.

Zabezpečte voľné dýchacie cesty, oxygenáciu a ventiláciu. Odporúča sa použiť živočíšne uhlie. Pre bupropión nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ďalší postup má byť na základe klinickej indikácie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva, ATC kód: N06 AX12

### Mechanizmus účinku

Bupropión je selektívny inhibítor spätného vychytávania katecholamínov (noradrenalínu a dopamínu) v neurónoch s minimálnym účinkom na spätné vychytávanie indolamínov (sérotónín) a neinhibuje ani monoaminoxidázu.

Mechanizmus účinku bupropiónu ako antidepresíva nie je známy. Predpokladá sa však, že tento účinok je sprostredkovaný noradrenergickými a/alebo dopamínnergickými mechanizmami.

### Klinická účinnosť

Antidepresívny účinok bupropiónu sa študoval v klinickom programe zahŕňajúcom spolu 1 155 pacientov s depresívnymi poruchami (Major Depressive Disorder (MDD)), ktorí užívali Elontril a 1 868 pacientov, ktorí užívali Wellbutrin SR. Sedem štúdií skúmalo účinnosť Elontrilu: 3 sa vykonali v Európe s dávkou do 300 mg/deň a 4 sa vykonali v USA s flexibilným rozmedzím dávky až do 450 mg/deň. Okrem toho, 9 štúdií u MDD s Wellbutrinom SR je považovaných za podporné na základe bioekvivalencie tablety Elontrilu (raz denne) k Wellbutrinu SR (dvakrát denne).

Zmeraním zlepšenia celkového skóre v posudzovacej škále Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) preukázal Elontril štatistickú vyššiu účinnosť ako placebo v jednej z dvoch rovnakých štúdií, v ktorých sa použila dávka v rozmedzí 150 - 300 mg. Pomer odpovede a remisie bol takisto štatisticky významne vyšší pri Elontrile v porovnaní s placebom. V tretej štúdií u starších pacientov, nebola dosiahnutá štatisticky vyššia účinnosť u primárneho parametra, čo znamená zmenu z východiskového bodu v MADRS (Last Observation Carried Forward endpoint), aj keď štatisticky významné účinky boli zistené v druhej analýze (Observed Case).

Významný prínos bol preukázaný v primárnom koncovom bode v 2 zo 4 amerických štúdií s Elontrilom (300 - 450 mg). Z 2 pozitívnych štúdií bola jedna placebo kontrolovaná štúdia u pacientov s MDD a jedna bola aktívne kontrolovaná štúdia u pacientov s MDD.

V štúdií prevencie relapsu, pacienti, ktorí reagovali na 8-týždňovú, otvorenú liečbu tabletami s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu (Wellbutrin SR) v dávke 300 mg/deň, boli randomizovaní buď na rovnakú dávku tabliet s predĺženým uvoľňovaním bupropiónu, alebo na placebo počas ďalších 44 týždňov. Wellbutrin SR preukázal štatisticky významnú účinnosť v porovnaní s placebom ( $P < 0,05$ ) v primárnom výsledku merania. Incidencia udržania účinku bola počas dvojito zaslepeného sledovacieho obdobia 44 týždňov 64 % pre Wellbutrin SR a 48 % pre placebo.

### Klinická bezpečnosť

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

V retrospektívnom skúšaní sa nezistil väčší podiel vrodených malformácií ani kardiovaskulárnych defektov u detí viac ako tisícich žien vystavených účinku bupropiónu v prvom trimestri v porovnaní s používaním iných antidepresív.

V retrospektívnej analýze, v ktorej boli použité údaje získané v národnej štúdií prevencie vrodených chýb („National Birth Defects Prevention Study“), sa zistila štatisticky významná súvislosť medzi výskytom srdcového defektu ľavého výtokového traktu u dojčiat a použitím bupropiónu v skorom štádiu gravidity. Nezistila sa žiadna súvislosť medzi použitím bupropiónu matkami a akýmkoľvek iným typom srdcového defektu alebo so všetkými kategóriami srdcových defektov posudzovaných kombinovane.

Ďalšia analýza prípadov a kontrol, v ktorej boli použité údaje získané v štúdií vrodených defektov, ktorú uskutočnilo Slone Epidemiology Center („Slone Epidemiology Center Birth Defects Study“) sa

nezistilo štatisticky významné zvýšenie srdcových defektov ľavého výtokového traktu pri použití bupropiónu matkami. Zistila sa však štatisticky významná súvislosť pri defektoch komorového septa po použití bupropiónu v monoterapii v priebehu prvého trimestra.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní 300 mg bupropiónium-chloridu jedenkrát denne vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním zdravým dobrovoľníkom sa maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) v hodnote približne 160 ng/ml pozorujú približne po 5 hodinách. Hodnota  $C_{max}$  hydroxybupropiónu v rovnovážnom stave je približne 3-násobkom hodnoty bupropiónu a hodnota AUC hydroxybupropiónu v rovnovážnom stave je približne 14-násobkom hodnoty bupropiónu. Hodnota  $C_{max}$  treohydrobupropiónu v rovnovážnom stave je podobná hodnote bupropiónu a hodnota AUC je približne 5-násobne vyššia, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie erytrohydrobupropiónu sú porovnateľné s plazmatickými koncentraciami bupropiónu. Maximálne plazmatické hladiny hydroxybupropiónu sa dosiahnu po 7 hodinách, zatiaľ čo maximálne plazmatické hladiny treohydrobupropiónu a erytrohydrobupropiónu sa dosiahnu po 8 hodinách. Hodnoty AUC a  $C_{max}$  bupropiónu a jeho aktívnych metabolitov, hydroxybupropiónu a treohydrobupropiónu, sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí dávky 50 - 200 mg po jednorazových dávkach a v rozmedzí dávky 300 - 450 mg/deň po dlhodobom podávaní.

Absolútna biologická dostupnosť bupropiónu nie je známa; údaje o vylučovaní močom však ukazujú, že sa absorbuje najmenej 87 % dávky bupropiónu.

Absorpcia tabliet s riadeným uvoľňovaním bupropiónu nie je významne ovplyvnená pri ich užití súbežne s jedlom.

### Distribúcia

Bupropión sa v rozsiahlej miere distribuuje a jeho zjavný distribučný objem je približne 2 000 l.

Bupropión, hydroxybupropión a treohydrobupropión sa stredne silno viažu na plazmatické bielkoviny (bupropión z 84 %, hydroxybupropión zo 77 % a treohydrobupropión z 42 %).

Bupropión a jeho aktívne metabolity sa vylučujú do ľudského materského mlieka. Skúšania na zvieratách ukazujú, že bupropión a jeho aktívne metabolity prechádzajú hematoencefalickou bariérou a placentou. Skúšania využívajúce pozitronovú emisnú tomografiu u zdravých dobrovoľníkov preukazujú, že bupropión preniká do CNS a viaže sa na transportér pre spätné vychytávanie dopamínu v striate (približne 25 % pri 150 mg dvakrát denne).

### Biotransformácia

Bupropión sa u ľudí metabolizuje v rozsiahlej miere. V plazme boli identifikované tri farmakologicky aktívne metabolity: hydroxybupropión a dva aminoalkoholové izoméry - treohydrobupropión a erytrohydrobupropión. Tieto môžu mať klinický význam, pretože ich plazmatické koncentrácie sú rovnako vysoké alebo vyššie ako plazmatické koncentrácie bupropiónu. Aktívne metabolity sa ďalej metabolizujú na inaktívne metabolity (niektoré z nich nie sú úplne charakterizované, ale môžu zahŕňať konjugáty) a vylučujú sa močom.

*In vitro* štúdie svedčia o tom, že bupropión sa metabolizuje na svoj hlavný aktívny metabolit, hydroxybupropión, predovšetkým prostredníctvom CYP2B6, zatiaľ čo CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 a 2E1 sa na metabolizme podieľajú v menšej miere. Naopak, k tvorbe treohydrobupropiónu prispieva redukcia karbonylu, ale neprispievajú k nej izoenzýmy cytochrómu P450 (pozri časť 4.5).

Inhibičný potenciál treohydrobupropiónu a erytrohydrobupropiónu voči cytochrómu P450 sa neskúmal.

Bupropión aj hydroxybupropión sú inhibítory izoenzýmu CYP2D6, pričom hodnota  $K_i$  u bupropiónu je 21 a u hydroxybupropiónu je 13,3  $\mu\text{M}$  (pozri časť 4.5).

Dokázalo sa, že bupropión po subchronickom podávaní u zvierat indukuje svoj vlastný metabolizmus. Pokiaľ ide o ľudí, u dobrovoľníkov alebo pacientov užívajúcich odporúčané dávky bupropiónium-chloridu počas 10 až 45 dní sa nedokázala indukcia enzýmov bupropiónom alebo hydroxybupropiónom.

### Eliminácia

Po perorálnom podaní 200 mg  $^{14}\text{C}$ -bupropiónu u ľudí sa 87 % rádioaktívnej dávky zistilo v moči a 10 % rádioaktívnej dávky sa zistilo v stolici. Podiel dávky bupropiónu vylúčenej v nezmenenej forme bol len 0,5 %, čo je zistenie zhodujúce sa s rozsiahlym metabolizmom bupropiónu. Menej ako 10 % z tejto  $^{14}\text{C}$  značenej dávky sa zistilo v moči vo forme aktívnych metabolitov.

Priemerný zjavný klírens po perorálnom podaní bupropiónium-chloridu je približne 200 l/h a priemerný eliminačný polčas bupropiónu je približne 20 hodín.

Eliminačný polčas hydroxybupropiónu je približne 20 hodín. Eliminačný polčas treohydrobupropiónu a erytrohydrobupropiónu je dlhší (37 hodín pre treohydrobupropión a 33 hodín erytrohydrobupropión) a hodnoty AUC v rovnovážnom stave sú 8-násobne (treohydrobupropión) a 1,6-násobne (erytrohydrobupropión) vyššie ako hodnoty bupropiónu. Rovnovážny stav bupropiónu a jeho metabolitov sa dosiahne v priebehu 8 dní.

Nerozpustný obal tablety s riadeným uvoľňovaním môže zostať počas prechodu gastrointestinálnym traktom neporušený a môže byť vylúčený stolicou.

### Osobitné skupiny pacientov:

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť eliminácia bupropiónu a jeho aktívnych hlavných metabolitov znížená. Obmedzené údaje o pacientoch s ochorením obličiek v konečnom štádiu zlyhania alebo so stredne až závažne zhoršenou funkciou obličiek svedčia o tom, že expozícia bupropiónu a/alebo jeho metabolitov bola zvýšená (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika bupropiónu a jeho aktívnych metabolitov nebola štatisticky významne odlišná u pacientov s miernou až stredne ťažkou cirhózou pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi, aj keď u jednotlivých pacientov sa pozorovala väčšia variabilita (pozri časť 4.4). U pacientov s ťažkou cirhózou pečene boli hodnoty  $C_{\text{max}}$  a AUC bupropiónu značne zvýšené (priemerný rozdiel v hodnote  $C_{\text{max}}$  bol približne 70 % a hodnota AUC bola zvýšená približne 3-násobne) a variabilnejšie pri porovnaní s hodnotami u zdravých dobrovoľníkov; priemerný polčas bol taktiež dlhší (približne o 40 %). Pokiaľ ide o hydroxybupropión, priemerná hodnota  $C_{\text{max}}$  bola nižšia (približne o 70 %), priemerná hodnota AUC zvykla byť vyššia (približne o 30 %), stredný  $T_{\text{max}}$  bol oneskorený (približne o 20 h) a priemerný polčas bol dlhší (približne 4-násobne) ako u zdravých dobrovoľníkov. Pokiaľ ide o treohydrobupropión a erytrohydrobupropión, priemerná hodnota  $C_{\text{max}}$  zvykla byť nižšia (približne o 30 %), priemerná hodnota AUC zvykla byť vyššia (približne o 50 %), stredný  $T_{\text{max}}$  bol oneskorený (približne o 20 h) a priemerný polčas bol dlhší (približne 2-násobne) ako u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.3).

### Staršie osoby

Farmakokinetické štúdie u starších pacientov priniesli rozdielne výsledky. Skúšanie jednorazovej dávky ukázalo, že farmakokinetika bupropiónu a jeho metabolitov u starších pacientov sa nelíši od farmakokinetiky u mladších dospelých. Ďalšie farmakokinetické skúšanie, jednorazovej a opakovanej dávky, poukázalo na to, že u starších pacientov môže dôjsť k väčšej miere kumulácie bupropiónu a jeho metabolitov. Klinické skúsenosti neodhalili rozdiely v znášanlivosti medzi staršími a mladšími pacientmi, ale u starších pacientov nie je možné vylúčiť väčšiu vnímavosť (pozri časť 4.4).

### In vitro uvoľňovanie bupropiónu s alkoholom

*In-vitro* testy preukázali, že pri vysokých koncentráciách alkoholu (až 40 %) sa bupropión uvoľňuje rýchlejšie z liekovej formy s riadeným uvoľňovaním (až 20 % sa rozpustí za 2 hodiny) (pozri časť 4.5).

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie reprodukčnej toxicity vykonané u potkanov pri expozíciách podobným tým, ktoré sa získali pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (na základe údajov o systémovej expozícii) nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu, graviditu a vývin plodu. Štúdie reprodukčnej toxicity vykonané u králikov, ktorým boli podávané dávky až 7-násobne vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí po prepočte na mg/m<sup>2</sup>, preukázali len mierne zvýšenie výskytu odchýlok skeletu (zvýšený výskyt bežnej anatomickej odchýlky, ktorou je prídavné rebro v oblasti hrudníka a oneskorená osifikácia článkov prstov). Okrem toho, po podaní toxických dávok pre matku sa hlásila znížená hmotnosť plodu králika.

V experimentoch na zvieratách dávky bupropiónu niekoľkonásobne vyššie ako terapeutické dávky u ľudí spôsobili, okrem iného, nasledujúce príznaky spojené s dávkou: ataxiu a kŕče u potkanov, celkovú slabosť, chvenie a vracanie u psov a zvýšenú letalitu u oboch živočíšnych druhov. V dôsledku indukcie enzýmov u zvierat, ale nie u ľudí, boli systémove expozície u zvierat podobné systémovej expozícii pozorovaným u ľudí po maximálnej odporúčanej dávke.

V skúšaniach na zvieratách sú pozorované zmeny pečene, ale tieto odrážajú pôsobenie induktora pečenej enzýmov. Bupropión v odporúčaných dávkach u ľudí neindukuje svoj vlastný metabolizmus. To svedčí o tom, že zmeny pečene zistené u laboratórnych zvierat majú len obmedzený význam pri hodnotení bupropiónu a posudzovaní rizika bupropiónu.

Údaje o genotoxicite svedčia o tom, že bupropión je slabý bakteriálny mutagén, ale nie cicavčí mutagén, a preto nemá žiadny význam ako ľudská genotoxická látka. Skúšania na myšiach a potkanoch potvrdzujú absenciu karcinogénnych účinkov u týchto živočíšnych druhov.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

polyvinylalkohol  
glycerol-dibehenát

#### Obal tablety:

Prvý obal:	Druhý obal:
etylcelulóza	makrogol 1450
povidón K-90	disperzia kopolyméru kyseliny metakrylovej a etylakrylátu (Eudragit L30 D-55)
makrogol 1450	oxid kremičitý

trietyl-citrát
----------------

### Tlačiarský atrament:

Čierny tlačiarský atrament (Opacode S-1-17823).

Opacode S-1-17823 obsahuje ~45 % roztok (20 % esterifikovaný) šelakového laku, čierny oxid železitý (E172) a 28 % roztok hydroxidu amónneho.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biele nepriehľadné fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) obsahujúce nádobku s vysúšadlom pozostávajúcim z kombinácie aktívneho uhlia/silikagélu a uzatvorené detským bezpečnostným uzáverom, ktorý obsahuje za indukčného tepla zatavenú membránu.

150 mg: 7, 30, 90 a 90 (3 x 30) tabliet.

300 mg: 7, 30, 90 a 90 (3 x 30) tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Elontril 150 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 30/0041/07-S

Elontril 300 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 30/0042/07-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 01. februára 2007

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2023/06440-ZME  
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/02204-Z1B

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. septembra 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024