

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Welard 150 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje bupropioni hydrochloridum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

krémově bílá až světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta o rozměrech $8,13 \pm 0,4$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Welard je indikován k terapii depresivních epizod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Užívání u dospělých

Doporučená úvodní dávka je 150 mg, podává se jednou denně. V klinických studiích nebyla stanovena optimální dávka. Pokud po 4 týdnech léčby dávkou 150 mg nedošlo k viditelnému zlepšení, dávka se může zvýšit na 300 mg podávaných jednou denně. Mezi dvěma po sobě následujícími dávkami musí být nejméně 24hodinový interval.

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

Pacienti s depresemi mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, nejméně 6 měsíců, aby se zajistil ústup symptomů.

Velmi častým nežádoucím účinkem je insomnie, která je často přechodná. Vzniku insomnie je možné se vyvarovat tím, že nepodáváme dávku před spaním (pokud je mezi dvěma po sobě následujícími dávkami časový odstup nejméně 24 hodin).

Převádění pacientů z tablet s prodlouženým uvolňováním:

V případě převádění pacientů z tablet s prodlouženým uvolňováním bupropionu podávaných dvakrát denně na tablety s řízeným uvolňováním přípravku Welard musí být, pokud je to možné, zachováno podání stejné celkové denní dávky.

Starší pacienti

U starších pacientů byla účinnost přípravku nejednoznačná. V klinické studii postupovali starší pacienti podle stejného dávkovacího režimu jako dospělí (viz Užívání u dospělých). U některých starších jedinců nemůže být vyloučena vyšší vnímavost.

Porucha funkce jater

Přípravek Welard musí být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater (viz bod 4.4). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou formou poruchy funkce jater je zvýšená variabilita farmakokinetiky přípravku, proto se u těchto pacientů doporučuje dávka 150 mg jednou denně.

Porucha funkce ledvin

Doporučenou dávkou u těchto pacientů je dávka 150 mg jednou denně, jelikož bupropion a jeho aktivní metabolity se mohou u těchto pacientů kumulovat ve větší míře než obvykle (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Přípravek Welard není indikován pro děti a dospívající do 18 let (viz bod 4.4). Účinnost a bezpečnost přípravku Welard u pacientů ve věkové skupině do 18 let nebyly stanoveny.

Způsob podání

Tablety s řízeným uvolňováním přípravku Welard se musí polykat celé. Nesmí se lámat, drtit nebo žvýkat, protože to může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků včetně záchvatů.

Tablety s řízeným uvolňováním přípravku Welard se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla.

Ukončení léčby

Ačkoliv v klinických studiích s léčivou látkou bupropion-hydrochlorid nebyly pozorovány reakce při ukončení léčby (měřeno jako spontánně hlášené příhody spíše než hodnotící škály), je možné zvážit období postupného vysazování. Bupropion je selektivní inhibitor neuronálního zpětného vychytávání katecholaminů a znovuvzplanutí (rebound effect) nebo reakce při ukončení léčby není možné vyloučit.

4.3 Kontraindikace

Welard je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Welard je kontraindikován u pacientů, kteří užívají jiné přípravky obsahující bupropion, jelikož výskyt konvulzí závisí na velikosti dávky, a aby se zabránilo předávkování.

Welard je kontraindikován u pacientů s konvulzivní poruchou nebo s touto anamnézou.

Welard je kontraindikován u pacientů s prokázaným nádorem centrálního nervového systému.

Welard je kontraindikován u pacientů, u kterých byl kdykoliv během léčby náhle zastaven příjem alkoholu nebo přípravků, u nichž je zastavení užívání spojeno s rizikem vzniku křečí (zvláště benzodiazepiny a přípravky podobné benzodiazepinům).

Welard je kontraindikován u pacientů s těžkou formou jaterní cirhózy.

Welard je kontraindikován u pacientů se současnou nebo dřívější diagnózou bulimie nebo anorexia nervosa.

Kontraindikována je souběžná aplikace přípravku Welard a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO). Od ukončení aplikace ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy do zahájení léčby přípravkem Welard musí uplynout nejméně 14 dnů. Při léčbě reverzibilními inhibitory monoaminoxidázy postačí období 24 hodin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Konvulze

Doporučená dávka tablet bupropionu s řízeným uvolňováním se nemá překročit, jelikož bupropion je spjat s rizikem konvulzí úměrným velikosti dávky. V klinických studiích byl celkový výskyt konvulzí u tablet s řízeným uvolňováním bupropionu s dávkami až do 450 mg/den přibližně 0,1 %.

Ukazuje se, že riziko konvulzí vyskytujících se při aplikaci přípravku Welard úzce souvisí s přítomností predisponujících rizikových faktorů, které snižují práh pro vznik konvulzí. Proto Welard má být podáván s opatrností pacientům s jedním nebo více predisponujícími rizikovými faktory snižujícími práh pro vznik konvulzí.

Všichni pacienti mají být posouzeni s ohledem na predispozici rizikových faktorů, jako např.:

- současné podávání jiných léčivých přípravků snižujících práh pro vznik konvulzí (např. antipsychotika, antidepresiva, antimalarika, tramadol, theofylin, systémové steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika);
- abusus alkoholu (viz též bod 4.3);
- kraniální trauma v anamnéze;
- diabetes mellitus léčený přípravky s hypoglykemizujícím účinkem nebo inzulinem;
- aplikace stimulancií nebo anorektik.

Podávání přípravku Welard má být ukončeno a nedoporučuje se u pacientů, u kterých došlo v průběhu léčby k výskytu křečí.

Brugadův syndrom

Bupropion může demaskovat Brugadův syndrom, vzácné dědičné onemocnění srdečního sodíkového kanálu s charakteristickými změnami na EKG (blokáda pravého Tawarova raménka a elevace ST úseku v pravostranných prekordiálních svodech), které může vést k srdeční zástavě nebo náhlé smrti. Opatrnost se doporučuje u pacientů s Brugadovým syndromem nebo s rodinnou anamnézou srdeční zástavy nebo náhlé smrti.

Interakce (viz bod 4.5)

Vzhledem k farmakokinetickým interakcím mohou být změněny plazmatické hladiny bupropionu nebo jeho metabolitů, což může zvyšovat možnost vzniku nežádoucích účinků (např. sucho v ústech, insomnie, konvulze), proto je zapotřebí opatrnosti v případě současného podání bupropionu s přípravky, které mohou indukovat nebo inhibovat metabolismus bupropionu.

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

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

Neuropsychiatrie

Sebevraždy/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod související se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýzy placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivou. Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakéhokoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Je nutné si uvědomit, že nástup některých neuropsychiatrických symptomů může souviset buď se základním onemocněním, anebo s léčbou (viz Neuropsychiatrické příznaky, včetně mánie a bipolární poruchy, bod 4.8).

U pacientů, u kterých došlo ke vzniku sebevražedných představ/chování, se má zvážit změna léčebného režimu včetně možnosti ukončení léčby, zvláště jsou-li tyto příznaky závažné, vznikají náhle, nebo jestliže nebyly součástí projevujících se příznaků pacienta.

Neuropsychiatrické příznaky včetně mánie a bipolární poruchy

Hlášen byl výskyt neuropsychiatrických symptomů (viz bod 4.8). Byly pozorovány především psychotické a manické stavy, zvláště u pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění. Depresivní epizody navíc mohou být úvodním projevem bipolární poruchy. Obecně se předpokládá (ačkoliv to není prokázáno v kontrolovaných studiích), že léčení těchto epizod samotným antidepresivem může samo o sobě zvýšit pravděpodobnost precipitace smíšené/manické epizody u pacientů s rizikem bipolární poruchy. Limitované klinické údaje o použití bupropionu v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s anamnézou bipolární poruchy ukazují nízkou pravděpodobnost přesmyku do mánie. Před začátkem léčby antidepresivou by pacienti měli být odpovídajícím způsobem vyšetřeni, aby se zjistilo, zda se u nich vyskytuje riziko bipolární poruchy. Toto vyšetření má zahrnovat detailní údaje z psychiatrické anamnézy, včetně rodinné anamnézy ohledně výskytu sebevražd, bipolární poruchy a deprese.

Výsledky získané na zvířatech naznačují možnost zneužívání léčiva. Avšak studie sledující riziko zneužití u lidí a rozsáhlé klinické zkušenosti ukazují, že bupropion má nízký potenciál závislosti.

U pacientů, u kterých se užívá elektrokonvulsivní léčba (ECT), jsou klinické zkušenosti s bupropionem limitované. Bupropion se má u pacientů léčených ECT užívat s opatrností.

Hypersenzitivita

U pacientů, u kterých v průběhu léčby přípravkem Welard došlo k vývoji reakcí přecitlivělosti, má být tento přípravek ihned vysazen. Lékař si má být vědom toho, že příznaky se po vysazení přípravku Welard mohou zhoršovat nebo vrátit, a má zajistit symptomatickou léčbu po nezbytně nutnou dobu (alespoň jednoho týdne). Typickými příznaky jsou kožní vyrážky, svědění, kopřivka nebo bolest na hrudi, ale závažné nežádoucí účinky mohou zahrnovat angioedém, dyspnoe/bronchospasmus, anafylaktický šok, erythema multiforme nebo Stevensův-Johnsonův syndrom. Artralgie, myalgie a horečka byly rovněž hlášeny společně s vyrážkou a jinými příznaky připomínajícími opožděný typ hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). U většiny pacientů se příznaky po zastavení podávání bupropionu a zahájení léčby antihistaminiky nebo kortikosteroidy zlepšily a postupně časem vymizely.

Kardiovaskulární poruchy

Jsou dostupné jen limitované klinické údaje o léčbě depresí bupropionem u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. U této skupiny pacientů se má postupovat opatrně. Ve studii odvykání kouření u pacientů s ischemickým kardiovaskulárním onemocněním (viz bod 5.1) však byl bupropion obecně dobře snášen.

Krevní tlak

Ve studiích u nedeprativních pacientů s hypertenzí I. stupně se neprokázalo, že by bupropion významně zvyšoval krevní tlak. Nicméně u pacientů, kteří užívali bupropion, byl v klinické praxi pozorován výskyt hypertenze, která mohla být v některých případech i závažná (viz bod 4.8) a vyžadovala akutní léčbu. Toto bylo pozorováno u pacientů s předchozími známkami hypertenze i bez předchozích známek hypertenze.

Základní krevní tlak má být získán při vstupním vyšetření před léčbou a pravidelně monitorován zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. Dojde-li ke klinicky signifikantnímu vzestupu krevního tlaku, má se zvážit ukončení léčby přípravkem Welard.

Společné použití bupropionu s nikotinovými transdermálními systémy může vést ke zvýšení krevního tlaku.

Serotoninový syndrom

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, když se přípravek Welard podával společně se serotonergní látkou, jako jsou např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (viz bod 4.5). Pokud je kombinovaná léčba s jinými serotonergními látkami klinicky odůvodněná, doporučuje se pečlivé sledování pacienta, zejména při zahájení léčby a při zvyšování dávky.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), instabilitu autonomního nervového systému (např. tachykardie, labilita krevního tlaku, hypertermie), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzea, zvracení, průjem). Pokud je podezření na serotoninový syndrom, je třeba v závislosti na závažnosti příznaků zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Pacienti s poruchou funkce jater – bupropion se v játrech metabolizuje na aktivní metabolity, jež jsou dále metabolizovány. Nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly mezi farmakokinetikou bupropionu u pacientů s lehkou až středně těžkou formou jaterní cirhózy a zdravými dobrovolníky. Plazmatické hladiny bupropionu vykazují větší variabilitu mezi jednotlivými pacienty, a proto by měl být přípravek Welard podáván se zvýšenou opatrností pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Všichni pacienti s poruchou funkce jater musí být pravidelně monitorováni kvůli možnému výskytu nežádoucích účinků (např. insomnie, sucho v ústech, konvulze), které mohou naznačovat zvýšenou hladinu léčiva nebo metabolitů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin – bupropion je převážně vylučován močí ve formě metabolitů. U pacientů s poruchou funkce ledvin se proto bupropion a aktivní metabolity mohou kumulovat ve vyšší míře, než je obvyklé. Pacient má být pravidelně monitorován kvůli možnému výskytu nežádoucích účinků (např. insomnie, sucho v ústech, konvulze), které mohou naznačovat zvýšenou hladinu léčiva nebo metabolitů (viz bod 4.2).

Pediatrická populace – léčba antidepresivy u dětí a dospívajících s depresivními poruchami a jinými psychiatrickými poruchami je spojená se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek a chování.

Interference s testováním moči

Protože bupropion má chemickou strukturu podobnou amfetaminu, interferuje s testy, které se používají k rychlému stanovení léků v moči, což může vést k falešně pozitivním výsledkům, zejména u amfetaminů. Pozitivní výsledek má být vždy potvrzen přesnější metodou.

Nevhodné způsoby podání

Welard je určen pouze k perorálnímu podání. Byly hlášeny případy inhalace drcených tablet nebo injekce 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 posilují katecholaminergní procesy jiným mechanismem než bupropion, je vzhledem ke zvýšené možnosti výskytu nežádoucích účinků současně podávání přípravku Welard a inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) kontraindikováno (viz bod 4.3). Od ukončení aplikace ireverzibilních IMAO do zahájení léčby přípravkem Welard má uplynout nejméně 14 dnů. Při léčbě reverzibilními inhibitory monoaminoxidázy postačí období 24 hodin.

Účinek bupropionu na jiné léčivé přípravky

Třebaže není metabolizován izoenzymem CYP2D6, bupropion a jeho hlavní metabolit hydroxybupropion jsou inhibitory biotransformační cesty CYP2D6. Současné podávání bupropionu a desipraminu zdravým dobrovolníkům se známým extenzivním metabolismem izoenzymu CYP2D6 vedlo ke zvýšení (2 - až 5násobnému) C_{\max} a AUC desipraminu. Inhibice CYP2D6 přetrvávala nejméně 7 dní od poslední dávky bupropionu.

Souběžná léčba s jinými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou převážně metabolizovány cestou CYP2D6, se má zahájit na spodní hranici jejich dávkového rozmezí. Tyto přípravky zahrnují některá antidepresiva (např. desipramin, imipramin), antipsychotika (např. risperidon, thioridazin), betablokátory (např. metoprolol), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a antiarytmika třídy 1C (např. propafenon, flekainid). Pokud se Welard přidává do léčebného režimu pacienta, který již tato léčiva dostává, je třeba zvážit snížení dávkování původní medikace. V tomto případě se má očekávaný léčebný přínos přípravku Welard pečlivě zvážit ve srovnání s možnými riziky.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, když se přípravek Welard podával společně se serotonergní látkou, jako jsou např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (viz bod 4.4).

Léky, které vyžadují metabolickou aktivaci pomocí CYP2D6, aby byly účinné (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 C_{\max} citalopramu o 30 % a AUC o 40 %.

Současné podávání digoxinu s bupropionem může snižovat hladiny digoxinu. $AUC_{0-24\text{ h}}$ digoxinu byla ve studii se zdravými dobrovolníky snižena a renální clearance byla zvýšená, podle srovnání mezi studii. Ošetřující lékaři si musí být vědomi toho, že hladiny digoxinu se při ukončení podávání bupropionu mohou zvyšovat a u pacientů je nutno monitorovat možnou toxicitu digoxinu.

Účinek jiných léčivých přípravků na bupropion

Bupropion je biotransformován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion primárně prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 CYP2B6 (viz bod 5.2). Souběžné podání 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 této inhibice metabolismu bupropionu prostřednictvím enzymu CYP2B6 a následné změny poměru bupropion-hydroxybupropionu nejsou v současné době známy.

Protože bupropion je ve velké míře metabolizován, jeho klinickou účinnost a bezpečnost mohou ovlivnit léčiva, o nichž je známo, že indukují biotransformaci jiných léčiv (např. karbamazepin, fenytoin, ritonavir, efavirenz), nebo ji naopak inhibují (např. valproát), a proto je při současném použití bupropionu s těmito přípravky doporučena opatrnost.

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 dvakrát denně snižovaly expozici bupropionu a jeho hlavních metabolitů způsobem závislým na dávce přibližně o 20 až 80 % (viz bod 5.2). Podobně efavirenz (600 mg jednou denně po dobu dvou týdnů) snížil u zdravých dobrovolníků expozici bupropionu přibližně o 55 %. Klinické důsledky této snížené expozice jsou nejasné, ale mohou zahrnovat sníženou účinnost při léčbě deprese. Pacienti užívající některý z těchto léků společně s bupropionem mohou potřebovat vyšší dávky bupropionu, ale maximální doporučená dávka bupropionu se nemá překročit.

Jiné interakce

Přípravek Welard se má podávat pacientům, kteří užívají současně buď levodopu nebo amantadin, se zvláštní opatrností. Omezené klinické údaje svědčí o větším výskytu nežádoucích účinků (např. nauzea, zvracení a neuropsychiatrické příhody – viz bod 4.8) u pacientů léčených zároveň bupropionem a buď levodopou, nebo amantadinem.

Třebaže klinické údaje neukazují farmakokinetické interakce mezi bupropionem a alkoholem, u pacientů požívajících alkohol v průběhu léčby bupropionem byly vzácně hlášené neuropsychiatrické příhody nebo pokles tolerance alkoholu. Požívání alkoholu v průběhu léčby přípravkem Welard se má minimalizovat nebo raději úplně přerušit.

Nebyly provedeny farmakokinetické studie při souběžném podání bupropionu a benzodiazepinů. Podle *in vitro* metabolických procesů by nemělo dojít k takovýmto interakcím. Po současném podání bupropionu s diazepamem zdravým dobrovolníkům byl nižší sedativní účinek, než když byl diazepam podán samostatně.

Nebyly hodnoceny systémové účinky kombinace bupropionu s antidepresivy (jinými než desipraminem a citalopramem), benzodiazepiny (jinými než diazepamem) nebo neuroleptiky. Klinické zkušenosti s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) jsou rovněž omezené.

Souběžné užívání přípravku Welard a nikotinového transdermálního systému může mít za následek zvýšení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Některé epidemiologické studie výsledků těhotenství po expozici matky bupropionem v prvním trimestru zaznamenaly souvislost se zvýšeným rizikem určitých vrozených kardiovaskulárních malformací, konkrétně defektů komorového septa a výtokové části levé komory. Tyto nálezy ale nejsou konzistentní napříč studiemi. Studie na zvířatech nenaznačují přímý nebo nepřímý škodlivý účinek z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Bupropion se nemá užívat během těhotenství, ledaže klinický stav ženy vyžaduje léčbu bupropionem a alternativní léčba není možná.

Kojení

Bupropion a jeho metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Při rozhodování, zda se zdržet kojení nebo léčby přípravkem Welard, je třeba vzít v úvahu prospěch z kojení pro novorozence/kojence a prospěch z léčby přípravkem Welard pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu bupropionu na lidskou fertilitu. Reprodukční studie provedená u potkanů neprokázala negativní vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v rámci klinických zkušeností, uspořádané podle četnosti výskytu a 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 | Hypersenzitivní reakce, jako kopřivka. |
| | Velmi vzácné | Závažnější hypersenzitivní reakce, včetně angioedému, dyspnoe/bronchospasmu a anafylaktického šoku. Artralgie, myalgie a horečka byly hlášené společně s výskytem exantému a jinými příznaky signalizujícími reakci pozdní hypersenzitivity. Tyto příznaky se mohou podobat sérové nemoci. |
| Poruchy metabolismu a výživy | Časté | Anorexie |
| | Méně časté | Snížení tělesné hmotnosti |
| | Velmi vzácné | Poruchy glykemie |
| | Není známo | Hyponatremie |
| Psychiatrické poruchy | Velmi časté | Insomnie (viz bod 4.2) |
| | Časté | Agitovanost, úzkost |
| | Méně časté | Deprese (viz bod 4.4), zmatenost |
| | Velmi vzácné | Agresivita, hostilita, podrážděnost, neklid, halucinace, abnormální sny včetně nočních můr, depersonalizace, bludy, paranoidní představy |
| | Není známo | Sebevražedné představy a sebevražedné chování***, psychóza |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Bolest hlavy |
| | Časté | Třes, závratě, chuťové poruchy |
| | Méně časté | Poruchy soustředění |
| | Vzácné | Konvulze (viz níže)** |
| | Velmi vzácné | Dystonie, ataxie, parkinsonismus, nekoordinované pohyby, poruchy paměti, parestézie, synkopa |
| | Není známo | Serotoninový syndrom **** |
| 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 výrazně), návaly horka |
| | Velmi vzácné | Vazodilatace, posturální hypotenze |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Sucho v ústech, gastrointestinální poruchy včetně nauzey a zvracení |
| | Časté | Bolest břicha, zácpa |

| | | |
|---|--------------|---|
| Poruchy jater a žlučových cest | Velmi vzácné | Zvýšení jaterních enzymů, žloutenka, hepatitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Časté | Vyrážka, svědění, pocení |
| | Velmi vzácné | Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, exacerbace psoriázy |
| | Není známo | Zhoršení systémového lupus erythematodes, kožní lupus erythematodes |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Velmi vzácné | Záškuby |
| Poruchy ledvin a močových cest | Velmi vzácné | Zvýšená četnost potřeby močení a/nebo retence moče, inkontinence 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 tkáň“.

** Výskyt konvulzí představuje přibližně 0,1 % (1/1 000). Nejčastějším druhem konvulzí jsou generalizované tonicko-klonické křeče. Tento druh konvulzí může vyústit v některých případech v postiktovou zmatenost nebo poruchu paměti (viz bod 4.4).

*** Případy výskytu sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby bupropionem nebo brzy po ukončení léčby (viz bod 4.4).

**** Serotoninový syndrom se může objevit v důsledku interakcí mezi bupropionem a serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (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

4.9 Předávkování

Byla hlášena akutní ingesce dávek překračujících desetinásobek maximální terapeutické dávky. Kromě příhod uvedených v bodě 4.8 se při předávkování projevily příznaky jako ospalost a ztráta vědomí a/nebo změny na EKG, jako jsou poruchy vedení vzruchu (včetně prodloužení QRS), arytmie a tachykardie. Prodloužení QTc bylo také hlášeno ve spojení s prodloužením QRS a zvýšením tepové frekvence. I když se většina pacientů zotavila bez následků, u pacientů, kteří požíli značné množství přípravku, byla vzácně po předávkování bupropionem hlášena úmrtí. Byl též hlášen serotoninový syndrom.

Terapie: V případě předávkování se doporučuje hospitalizace a má se monitorovat EKG a vitální funkce.

Je nutné zajistit volné dýchací cesty, oxygenaci a ventilaci. Doporučuje se podání aktivního uhlí. Není známé specifické antidotum. Další postup se má zvolit podle klinického obrazu.

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 ani monoaminoxidázu.

Mechanismus antidepresivního působení bupropionu není znám. Předpokládá se však, že tento účinek je zprostředkován noradrenergními a/nebo dopaminergními mechanismy.

Klinická účinnost

Antidepresivní účinek bupropionu s řízeným uvolňováním byl zkoumán v klinickém programu zahrnujícím celkem 1 155 pacientů s depresivní poruchou (MDD, major depressive disorder) a u 1 868 pacientů s MDD byl zkoumán antidepresivní účinek bupropionu s prodlouženým uvolňováním. Sedm z těchto studií zkoumalo účinnost tablet bupropionu s řízeným uvolňováním: 3 studie byly prováděny v zemích EU s dávkami až 300 mg/den a 4 byly provedeny v USA s flexibilním dávkovacím rozmezím až do 450 mg/den. Navíc je 9 studií při MDD s bupropionem s prodlouženým uvolňováním považováno za podpůrné k posouzení účinnosti na základě bioekvivalence bupropionu s řízeným uvolňováním (jedenkrát denně) k tabletám s prodlouženým uvolňováním (dvakrát denně).

U bupropionu s řízeným uvolňováním bylo statisticky prokázáno zlepšení účinnosti proti placebu měřené zlepšením v celkovém skóre MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) v 1 ze 2 stejných studií užívajících dávky v rozmezí 150-300 mg. Výskyt klinické odpovědi a remise byl rovněž statisticky významně vyšší s bupropionem s řízeným uvolňováním ve srovnání s placebem. Ve třetí studii u starších pacientů nebylo dosaženo statisticky významného zlepšení účinnosti proti placebu u primárního parametru, kterým byla průměrná změna od základního stavu MADRS (koncový ukazatel LOCF - Last Observation Carried Forward endpoint), nicméně v sekundární analýze pozorovaných případů (observed case) byly statisticky významné účinky pozorovány.

Významný přínos byl pozorován u primárního cílového parametru účinnosti ve 2 ze 4 studií provedených v USA s bupropionem s řízeným uvolňováním (300-450 mg). Ze 2 pozitivních studií byla jedna kontrolována placebem u pacientů s MDD a jedna byla aktivně kontrolovanou studií u pacientů s MDD.

Ve studii zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti s odezvou na 8týdenní akutní léčbu v otevřené fázi s bupropionem s prodlouženým uvolňováním (300 mg/den) randomizováni buď k léčbě bupropionem s prodlouženým uvolňováním, nebo placebem po dobu dalších 44 týdnů. U bupropionu s prodlouženým uvolňováním se prokázalo statisticky významné zlepšení účinku ve srovnání s placebem ($p < 0,05$) podle výsledků měření primárního parametru. Výskyt relapsu byl během 44 týdnů dvojitě zaslepené fáze následného pozorování 64 % u bupropionu s prodlouženým uvolňováním a 48 % u placeba.

Klinická bezpečnost

Poměr vrozených srdečních vad prospektivně pozorovaný v mezinárodním těhotenském registru u těhotenství s prenatální expozicí bupropionu v prvním trimestru těhotenství byl 9/675 (1,3 %).

V retrospektivní studii nebyl prokázán větší výskyt vrozených malformací nebo kardiovaskulárních malformací u více než tisícovky žen vystavených v prvním trimestru těhotenství bupropionu než u žen užívajících jiná antidepresiva.

V retrospektivní analýze s využitím dat ze studie National Birth Defects Prevention Study byla pozorována statisticky významná souvislost mezi výskytem vad výtokové části levé komory u novorozenců a matkou hlášeným užíváním bupropionu v počátku těhotenství. Nebyla pozorována žádná souvislost mezi užíváním bupropionu matkou a jinou vrozenou srdeční vadou nebo kombinací všech kategorií srdečních vad.

Další analýza dat ze studie Slone Epidemiology Center Birth Defects Study neshledala statisticky významný nárůst vad výtokové části levé komory při užívání bupropionu matkou. Statisticky významná souvislost však byla pozorována pro defekty komorového septa následně po užívání samotného bupropionu během prvního trimestru.

Na zdravých dobrovolnících nebyl ve 14denní studii s titrací dávky do ustáleného stavu prokázán klinicky významný účinek tablet s řízeným uvolňováním bupropionu (450 mg/den) ve srovnání s placebem na QTcF interval.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání bupropion-hydrochloridu v dávce 300 mg jednou denně ve formě tablet s řízeným uvolňováním bylo maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 160 ng/ml dosaženo u zdravých dobrovolníků po přibližně 5 hodinách. V ustáleném stavu jsou hodnoty C_{max} a AUC hydroxybupropionu přibližně třikrát až čtrnáctkrát vyšší než hodnoty C_{max} a AUC bupropionu. C_{max} threohydrobupropionu v ustáleném stavu je srovnatelná s C_{max} bupropionu, zatímco AUC threohydrobupropionu je přibližně pětikrát vyšší než u bupropionu, zatímco plazmatické koncentrace erythrohydrobupropionu jsou srovnatelné s těmi s bupropionem. Vrcholové plazmatické koncentrace hydroxybupropionu jsou dosaženy po 7 hodinách, zatímco koncentrace threohydrobupropionu a erythrohydrobupropionu jsou dosaženy po 8 hodinách. Hodnoty AUC a C_{max} bupropionu a jeho aktivních metabolitů hydroxybupropionu a threohydrobupropionu se zvýšily proporcionálně nad dávkovací rozmezí 50-200 mg po jedné dávce a nad rozmezí 300–450 mg/den při chronickém dávkování.

Absolutní biologická dostupnost bupropionu není známá; data získaná z vylučování do moče svědčí o tom, že nejméně 87 % dávky bupropionu je vstřebáno.

Na absorpci tablet s řízeným uvolňováním bupropionu nemá významný vliv jeho užití spolu s jídlem.

Distribuce

Bupropion je rozsáhle distribuován – hodnota zdánlivého distribučního objemu je přibližně 2 000 l.

Bupropion a jeho metabolity hydroxybupropion a threohydrobupropion jsou v poměrně malé míře vázány na plazmatické proteiny (bupropion z 84 %, hydroxybupropion ze 77 % a threohydrobupropion z 42 %).

Bupropion a jeho aktivní metabolity jsou vylučovány do mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly, že bupropion a jeho aktivní metabolity procházejí hematoencefalickou bariérou a placentou. Studie pomocí pozitronové emisní tomografie u zdravých dobrovolníků ukázala, že bupropion proniká do centrálního nervového systému a váže se na dopaminergní zpětné transportéry v corpus striatum (přibližně 25 % při dávce 150 mg dvakrát denně).

Biotransformace

U člověka je bupropion rozsáhle 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. Aktivní metabolity jsou dále metabolizovány na inaktivní metabolity (některé z nich nejsou plně charakterizovány, ale mohou zahrnovat konjugáty) a vylučovány močí.

Studie *in vitro* svědčí o tom, že bupropion je biotransformován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion primárně prostřednictvím izoenzymu CYP2B6, zatímco CYP1A2, 2A6, 2C9, 3A4 a 2E1 se podílejí méně. Oproti tomu formace threohydrobupropionu zahrnuje redukci karbonylu, ale nezahrnuje izoenzymy cytochromu P450 (viz bod 4.5).

Inhibiční potenciál threohydrobupropionu a erythrohydrobupropionu k cytochromu P450 nebyl studován.

Bupropion a hydroxybupropion jsou oba inhibitory izoenzymu CYP2D6, hodnoty K_i činí u bupropionu 21 μM , u hydroxybupropionu 13,3 μM (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 dostávajících doporučené dávky bupropion-hydrochloridu po dobu 10 až 45 dnů není doložena.

Eliminace

U člověka se po perorálním podání 200 mg radioaktivně značeného bupropionu (^{14}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. Méně než 10 % ^{14}C dávky bylo detekováno v moči jako aktivní metabolity.

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

Eliminační poločas hydroxybupropionu je přibližně 20 hodin. Eliminační poločasy threohydrobupropionu (37 hodin) a erythrohydrobupropionu (33 hodin) a ustálený stav AUC hodnot je 8 a 1,6násobně vyšší než u bupropionu. Ustálený stav pro bupropion a jeho metabolity je dosažen během 8 dnů.

Nerozpustný obal tablety s řízeným uvolňováním může zůstat během gastrointestinální pasáže intaktní a může se vyloučit ve stolici.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetické studie u pacientů ve vyšší věkové skupině prokazují 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 dávkou i opakovanými dávkami uvádí pravděpodobnost vyšší kumulace bupropionu 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).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vylučování bupropionu a jeho hlavních aktivních metabolitů může být sníženo u pacientů s poruchou funkce ledvin. Limitované údaje u pacientů v terminální fázi selhávání ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin ukazují, že expozice bupropionu a/nebo jeho metabolitům byla zvýšená (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika bupropionu a jeho aktivních metabolitů nebyla statisticky signifikantně rozdílná u pacientů s lehkou a středně těžkou formou jaterní cirhózy a u zdravých dobrovolníků kromě větší variability hodnot u samotných pacientů s cirhózou (viz bod 4.4). Pacienti s těžkou formou jaterní cirhózy, kde C_{max} a AUC bupropionu byly značně zvýšené (průměrný rozdíl byl přibližně 70% u C_{max} a trojnásobný u AUC) a opět s 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 hydroxybupropionu nižší (přibližně 70 %), průměr AUC tendence ke zvýšení (přibližně o 30 %), medián T_{max} zpožděn o přibližně 20 hodin a průměrný poločas hladin prodloužen přibližně čtyřnásobně ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Pro threohydrobupropion a erythrohydrobupropion měly C_{max} tendenci být nižší (o přibližně 30 %), AUC tendenci ke zvýšení (o přibližně 50 %), medián T_{max} byl zpožděn (o přibližně 20 hodin), průměrný poločas hladin byl prodloužen (přibližně dvojnásobně) ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.3).

Uvolňování bupropionu v přítomnosti alkoholu *in vitro*

In vitro testy prokázaly, že při vysokých koncentracích alkoholu (až 40 %) dochází k výrazně rychlejšímu uvolňování bupropionu z lékové formy s řízeným uvolňováním (až 20 % se rozpustí za 2 hodiny) (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie reprodukční toxicity provedené u potkanů při expozicích podobných expozicím dosaženým při maximální doporučené dávce u člověka (založeno na systémových datech expozice) neprokázaly žádný nežádoucí účinek na fertilitu, těhotenství a vývoj plodu. Studie reprodukční toxicity provedené u králíků léčených dávkami až do 7násobku maximální doporučené dávky u člověka na základě mg/m² (data systémové expozice nejsou k dispozici) odhalila jen mírný nárůst výskytu skeletálních vad (zvýšený výskyt běžných anatomických vad akcesorních hrudních žeber a opožděná osifikace článků prstů). Navíc při dávkách toxických pro matku bylo u králíků hlášeno snížení porodní hmotnosti.

V pokusech na zvířatech dávky bupropionu několikanásobně vyšší, než terapeutické dávky u člověka, způsobily mimo jiné výskyt příznaků souvisejících s dávkou: ataxie a konvulze u potkanů, celkovou slabost, chvění a zvracení u psů a zvýšený výskyt úmrtí u obou sledovaných druhů. Vzhledem k enzymové indukci u zvířat, ale ne u člověka, byly systémové expozice zvířat podobné jako systémové expozice pozorované u člověka při maximální doporučené dávce.

Ve studiích na zvířatech byly pozorovány jaterní změny, které byly odrazem aktivit jaterního enzymatického induktoru. Při doporučených 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 člověka jen omezený význam.

Údaje týkající se genotoxicity ukazují, že bupropion je slabým bakteriálním mutagenem, ale není mutagenem u savců, proto se nejedná o humánní genotoxický faktor. Studie na myších a potkanech potvrzují nepřítomnost kancerogenicity u těchto druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Velmi nízkoviskózní hyprolosa

silicifikovaná mikrokrystalická celulosa 90 (obsahuje: mikrokrystalická celulosa, koloidní bezvodý oxid křemičitý)

kyselina stearová

magnesium-stearát

První potahová vrstva:

ethylcelulosa

hyprolosa

oxid titaničitý (E 171)

triethyl-citrát

Druhá potahová vrstva:

kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1 : 1

mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření je 90 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v plastových (HDPE) lahvičkách uzavřených plastovým (LDPE) dětským bezpečnostním uzávěrem s vysoušedlem integrovaným do víčka.

Lahvička obsahuje: 30, 60 nebo 90 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ARDEZ Pharma, spol. s.r.o.
V Borovičkách 278
252 26 Kosůř
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/188/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 7. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 6. 2023