

**GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.**

Galvaniho 7/A  
821 04 Bratislava 2  
Slovak Republic

Tel. +421 (0)2 48 26 11 11  
Fax +421 (0)2 48 26 11 10  
www.gsk.sk  
www.gsk.com

November 2012

## **OZNÁMENIE TÝKAJÚCE SA BEZPEČNOSTI LIEKOV S OBSAHOM BUPROPIÓNU OD SPOLOČNOSTI GLAXOSMITHKLINE SLOVAKIA s.r.o.**

Vážená pani doktorka, Vážený pán doktor,

**Názov: Aktualizácia informácií o bezpečnosti bupropiónu (Elontril, Wellbutrin SR) –  
možné zvýšené riziko niektorých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií**

### **Terapeutická indikácia**

- Liečba depresívnych epizód.

Spoločnosť GSK nedávno obdržala výsledky epidemiologickej štúdie skúmajúcej riziko kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií spojených s užívaním bupropiónu v priebehu prvého trimestra gravidity. Zohľadnenie týchto dodatočných údajov spolu s výsledkami získanými z iných štúdií zaoberajúcich sa uvedeným rizikom naznačuje potenciálne zvýšené riziko niektorých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií. Niektoré údaje poukazujú na možné zvýšené riziko defektov komorového septa a niektoré údaje poukazujú na možné zvýšené riziko srdcových defektov ľavého výtokového traktu, ale výsledky nie sú konzistentné naprieč štúdiami. Keď sa všetky typy kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií považovali za jednu skupinu ochorení, nebola pozorovaná priama spojitosť s užívaním lieku.

Spoločnosť GSK informuje zdravotníckych pracovníkov o tomto potenciálnom riziku.

### **Kľúčové odkazy**

- Spoločnosť GSK mení informáciu týkajúcu sa gravidity v Súhrne charakteristických vlastností lieku a v Písomnej informácii pre používateľa u všetkých liekov obsahujúcich bupropión.

- Táto informácia sa týka všetkých žien, ktoré plánujú otehotnieť alebo ktoré sú tehotné.
- Existuje možné zvýšenie rizika niektorých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií, keď je matka vystavená účinku bupropiónu v priebehu prvého trimestra.
- V rámci hodnotenia dostupných údajov boli kongenitálne kardiovaskulárne malformácie zriedkavé a výskyt jednotlivých typov zistených kardiovaskulárnych defektov nebol jednotný.
- Spoločnosť GSK sa domnieva, že napriek nejednotným údajom by zdravotnícki pracovníci mali byť upozornení na toto možné riziko.

### **Kroky podniknuté spoločnosťou GlaxoSmithKline**

- Spoločnosť GSK aktualizuje znenie v časti o gravidite v Súhrne charakteristických vlastností lieku (časť: 4.6 a 5.3) a v Písomnej informácii pre používateľov (časť 2), všetkých liekov spoločnosti GSK obsahujúcich bupropión a považuje za dôležité upozorniť na túto informáciu predpisujúcich lekárov.
- Spoločnosť GSK oznamuje túto informáciu regulačným autoritám (v Slovenskej republike Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv) a poskytovateľom zdravotníckej starostlivosti a bude naďalej monitorovať údaje o kongenitálnych kardiovaskulárnych malformáciách pochádzajúce zo všetkých zdrojov.

### **Kroky, ktoré majú podniknúť poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti**

Poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti by mali vziať do úvahy túto novú informáciu týkajúcu sa bupropiónu a možnosť vzniku niektorých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií. Predpisujúci lekári budú musieť zvážiť možnosť alternatívnych terapií u žien, ktoré sú tehotné alebo ktoré plánujú otehotnieť, a bupropión by mali predpísať iba v prípade, že očakávané prínosy sú väčšie ako možné riziká.

### **Aktualizované informácie o lieku**

Návrh aktualizácií si prosím pozrite v prílohe tohto listu („Návrh aktualizácie častí 4.6 a 5.3 v Súhrne charakteristických vlastností lieku a časti 2 v Písomnej informácii pre používateľa pre liek Elontril“ a „Návrh aktualizácie častí 4.6 a 5.3 v Súhrne charakteristických vlastností lieku a časti 2 v Písomnej informácii pre používateľa pre liek Wellbutrin SR“ )

### **Podporné informácie**

Štyri štúdie poskytli údaje o riziku kardiovaskulárnych malformácií po expozícii bupropiónu v priebehu prvého trimestra gravidity a výsledky z nich sú zhrnuté ďalej.

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

Retrospektívna štúdia vychádzajúca z databázy tzv. riadenej starostlivosti („managed-care“) (n = 7 005 dojčiat), v ktorej boli použité údaje od United Healthcare (Cole et al., 2007) ukázala, že dojčatá vystavené účinku bupropiónu v priebehu prvého trimestra (n = 1 213) neboli

vystavené väčšiemu riziku celkových kongenitálnych malformácií (korigovaný pomer šancí (overall risk, OR) = 0,95; 95 % Interval spoľahlivosti (Confidence Interval, CI) 0,62- 1,45) ani kardiovaskulárnych malformácií (korigovaný pomer šancí OR = 0,97; 95 % CI: 0,52- 1,80) v porovnaní s dojčatami vystavenými účinkom iných antidepresív (n = 4 743) v priebehu prvého trimestra. U dojčiat vystavených účinku bupropiónu v priebehu prvého trimestra sa v porovnaní s dojčatami vystavenými účinku bupropiónu po prvom trimestri (n = 1 049) nezistilo zvýšené riziko celkových kongenitálnych malformácií (korigovaný pomer šancí OR = 1,00; 95 % CI: 0,57- 1,73) ani kardiovaskulárnych malformácií (korigovaný pomer šancí OR = 1,07; 95 % CI: 0,48- 2,40).

V retrospektívnej analýze prípadov a kontrol („case-control“), v ktorej boli použité údaje získané v národnej štúdií prevencie vrodených chýb („National Birth Defects Prevention Study“) (Alwan et al., 2010), bolo zahrnutých 12 383 dojčiat ako prípadov a 5 869 dojčiat ako kontrol. Zistila sa štatisticky významná súvislosť medzi výskytom srdcového defektu ľavého výtokového traktu u dojčiat a užívaním bupropiónu v skorom štádiu gravidity hláseným samotnými matkami (n = 10; korigovaný pomer šancí OR = 2,6; 95 % CI: 1,2 - 5,7). Nezistila sa žiadna súvislosť medzi užívaním bupropiónu matkami a akýmkoľvek iným typom srdcového defektu alebo so všetkými kategóriami srdcových defektov posudzovaných kombinovane.

Nedávno hlásená 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“), zahŕňala 7 913 dojčiat ako prípadov srdcových defektov a 8 611 dojčiat ako kontrol. V tejto analýze sa nezistilo štatisticky významné zvýšenie srdcových defektov ľavého výtokového traktu pri užívaní bupropiónu matkami (n = 2; korigovaný pomer šancí OR = 0,4; 95 % CI: 0,1- 1,6). Zistila sa však štatisticky významná súvislosť pri defektoch komorového septa (n = 17; korigovaný pomer šancí OR = 2,5; 95 % CI: 1,3;-5,0) pri užívaní bupropiónu v monoterapii v priebehu prvého trimestra.

Len pre porovnanie, na základe údajov z Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP, t.j. program zameraný na sledovanie výskytu vrodených defektov v populácii), prevalencia srdcových defektov ľavého výtokového traktu v celkovej populácii sa odhaduje na 0,82/1 000 živonarodených detí a prevalencia defektov komorového septa sa odhaduje na 4,18/1 000 živonarodených detí (Reller et al., 2008).

Niektoré z uvedených štúdií zameraných na výsledky gravidít po užívaní bupropiónu matkami v prvom trimestri hlásili súvislosť so zvýšeným rizikom určitých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií. Špecifické kardiovaskulárne nálezy však nie sú konzistentné naprieč štúdiami. Okrem toho sa tak v štúdií, na ktorú sa odkazuje Cole et al., ako aj v štúdií, na ktorú sa odkazuje Alwan et al., nezistilo zvýšené riziko, keď sa všetky typy kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií považovali za skupinu.

### **Ďalšie pokyny pre zdravotníckych pracovníkov**

Informujte o tomto liste príslušných kolegov a zdravotnícky personál.

Všetky podozrenia na nežiaduce reakcie na bupropión musia byť nahlásené v súlade s národnými pravidlami pre systém spontánneho hlásenia nežiaducich reakcií na ŠÚKL: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 207, fax: +421 2 507 01 237, email: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Ak máte nejaké otázky ohľadom hlásenia nežiaducich účinkov alebo ďalšie medicínske otázky týkajúce sa liekov s obsahom bupropiónu (Elontril a Wellbutrin SR), obráťte sa, prosím, na:

**PharmDr. Daniela Glancová**

Drug Safety Specialist

GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 2 4826 1131

Fax: +421 2 4826 1110

Mob.: +421 903 209 161

Email: [daniela.d.glancova@gsk.com](mailto:daniela.d.glancova@gsk.com)

**MUDr. Petra Hermanová**

Medical Advisor CNS

GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 2 4826 1150

Fax: +421 2 4826 1110

Mob.: +421 903 611 352

Email: [petra.p.hermanova@gsk.com](mailto:petra.p.hermanova@gsk.com)

S pozdravom,



**MUDr. Tamara Milly**

Medical Director spoločnosti GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.

**Prílohy:**

- Návrh aktualizácie častí 4.6 a 5.3 v SPC a časti 2 v PIL pre liek Elontril
- Návrh aktualizácie častí 4.6 a 5.3 v SPC a časti 2 v PIL pre liek Wellbutrin SR

**Referencie**

Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM. Maternal Use of Bupropion and Risk for Congenital Heart Defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:52.e1-6

Cole JA, Oh KS, Chiang CC, Walker AM, Haight BR, Modell JG. Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007; 16: 474-484.

Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008; 153: 807-813.

The Bupropion Pregnancy Registry. Final Report: 1 September 1997 through 31 March 2008. Wilmington, NC; 2008. [http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/bup\\_report\\_final\\_2008.pdf](http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/bup_report_final_2008.pdf)

WWE115433 First Trimester Exposure to Bupropion in Relation to the Risk of Cardiac Defects.

## Súhrn charakteristických vlastností lieku

....

### 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. Tieto zistenia nie sú konzistentné naprieč štúdiami. Predpisujúci lekári budú musieť zvážiť možnosť alternatívnych terapií u žien, ktoré sú tehotné, alebo ktoré plánujú otehotnieť, a bupropión by mali predpísať iba v prípade, že očakávané prínosy sú väčšie ako možné riziká.

Prospektívne zistený podiel vrodených srdcových defektov pri graviditách s prenatalnou 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 štúdii 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 štúdii 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.

#### Dojčenie

Bupropión a jeho metabolity sa vylučujú do ľudského materského 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).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ani u potkanov, ani u králikov, ktorým boli podávané dávky približne až 11-násobne a 7-násobne vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (MRHD), v uvedenom poradí, po prepočte na  $\text{mg}/\text{m}^2$  (v jednej zo štúdií na potkanoch bola expozícia dosiahnutá po vysokej dávke, 300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{deň}$ , 1,7-násobne vyššia ako u ľudí, po prepočte na hodnoty AUC v rovnovážnom stave), sa nepreukázala teratogenita. U králikov sa pozorovalo mierne zvýšenie výskytu odchýlok skeletu (zvýšený výskyt bežnej anatomickej odchýlky, ktorou je prídavné rebro v oblasti hrudníka a oneskorená osifikácia článkov prstov) po podávaní dávok, ktoré boli rovnaké alebo vyššie ako maximálna dávka pre ľudí, a znížená hmotnosť plodu po podávaní dávok toxických pre matku.

U mláďat samíc potkanov, ktorým bol bupropión podávaný pred párením a počas celého obdobia gravidity a laktácie, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri expozíciách, ktoré boli približne až 7-násobne vyššie ako MRHD po prepočte na  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

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

V skúšaníach na zvieratách sú pozorované zmeny pečene, ale tieto odrážajú účinok induktora pečeneých 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.

.....

### **Písomná informácia pre používateľov**

.....

## **2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Elontril**

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte Elontril, ak ste tehotná, myslíte si, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek počas tehotenstva, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Niektoré, ale nie všetky štúdie hlásili zvýšenie rizika vrodených chýb, hlavne srdcových chýb, u detí, ktorých matky užívali Elontril. Nie je známe, či ich zapríčinilo užívanie Elontrilu.



## Súhrn charakteristických vlastností lieku

...

### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

#### Fertilita

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

#### Gravidita

Niektoré epidemiologické štúdie zamerané na výsledky gravidít po užívaní bupropiónu matkami v prvom trimestri hlásili súvislosť so zvýšeným rizikom niektorých kongenitálnych kardiovaskulárnych malformácií. Tieto zistenia nie sú konzistentné naprieč štúdiami. Predpisujúci lekári budú musieť zvážiť možnosť alternatívnych terapií u žien, ktoré sú tehotné alebo ktoré plánujú otehotnieť, a bupropión by mali predpísať iba v prípade, že očakávané prínosy sú väčšie ako možné riziká.

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 retrospektívnej štúdiu využívajúcej databázu riadenej starostlivosti (n = 7 005 detí) sa nezistil vyšší podiel vrodených chýb (2,3 %) alebo kardiovaskulárnych defektov (1,1 %) spojených s expozíciou bupropiónu v prvom trimestri (n=1 213) oproti používaniu iných antidepresív v prvom trimestri (n = 4 743 detí; 2,3 % pre vrodené chyby a 1,1 % pre kardiovaskulárne defekty) alebo používaniu bupropiónu po prvom trimestri (n = 1 049 detí; 2,2 % pre vrodené chyby a 1,0 % pre kardiovaskulárne defekty).

V retrospektívnej analýze prípadov a kontrol („case-control“), v ktorej boli použité údaje získané v národnej štúdiu prevencie vrodených chýb („National Birth Defects Prevention Study“), bolo zahrnutých 12 383 dojčiat ako prípadov a 5 869 dojčiat ako kontrol. Zistila sa štatisticky významná súvislosť medzi výskytom srdcového defektu ľavého výtokového traktu u dojčiat a použitím bupropiónu v skorom štádiu gravidity hláseným samotnými matkami (n = 10; korigovaný pomer šanci („Overall Risk“), OR = 2,6; 95 % interval spoľahlivosti („Confidence Interval“), CI: 1,2- 5,7). 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 štúdiu vrodených defektov, ktorú uskutočnilo Slone Epidemiology Center („Slone Epidemiology Center Birth Defects Study“), zahŕňala 7 913 dojčiat ako prípadov srdcových defektov a 8 611 dojčiat ako kontrol. V tejto analýze sa nezistilo štatisticky významné zvýšenie srdcových defektov ľavého výtokového traktu pri použití bupropiónu matkami (n = 2; korigovaný pomer šanci OR = 0,4; 95 % CI: 0,1- 1,6). Zistila sa však štatisticky významná súvislosť pri defektoch komorového septa (n = 17; korigovaný pomer šanci OR = 2,5; 95 % CI: 1,3- 5,0) po použití bupropiónu v monoterapii v priebehu prvého trimestra.

#### Laktácia

Bupropión a jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka, preto sa má matkám odporučiť, aby počas užívania Wellbutrinu SR nedojčili.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Karcinogenita/mutagenita

Štúdie onkogenity na myšiach a potkanoch nepotvrdili karcinogenitu u týchto druhov.

## Reprodukčná toxicita

### *Fertilita*

U potkanov, ktorým boli podávané dávky približne až 7-násobne vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí („maximum recommended human dose“, MRHD), po prepočte na  $\text{mg}/\text{m}^2$ , sa nepreukázalo poškodenie fertility.

### *Gravidita*

Ani u potkanov, ani u králikov, ktorým boli podávané dávky približne až 11-násobne a 7-násobne vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (MRHD), v uvedenom poradí, po prepočte na  $\text{mg}/\text{m}^2$  (v jednej zo štúdií na potkanoch bola expozícia dosiahnutá po vysokej dávke, 300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{deň}$ , 1,7-násobne vyššia ako u ľudí, po prepočte na hodnoty AUC v rovnovážnom stave), sa nepreukázala teratogenita. U králikov sa pozorovalo mierne zvýšenie výskytu odchýlok skeletu (zvýšený výskyt bežnej anatomickej odchýlky, ktorou je prídavné rebro v oblasti hrudníka, a oneskorená osifikácia článkov prstov) po podávaní dávok, ktoré boli rovnaké alebo vyššie ako maximálna dávka pre ľudí, a znížená hmotnosť plodu po podávaní dávok toxických pre matku.

U mláďat samíc potkanov, ktorým bol bupropión podávaný pred párením a počas celého obdobia gravidity a laktácie, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri expozíciách, ktoré boli približne až 7-násobne vyššie ako MRHD po prepočte na  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

### *Toxicita a/alebo farmakológia v štúdiách na zvieratách*

V štúdiách na zvieratách sú pozorované zmeny pečene, ale odrážajú aktivitu induktora hepatálnych enzýmov. V klinických dávkach u ľudí nie je evidovaná žiadna enzýmová indukcia, čo poukazuje na to, že hepatálne nálezy u laboratórnych zvierat majú iba limitovaný význam v hodnotení rizika bupropiónu.

....

## Písomná informácia pre používateľov

.....

## 2. SKÔR AKO UŽIJETE WELLBUTRIN SR

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste **tehotná**, alebo **si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť**, **Wellbutrin SR neužívajte** bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojim lekárom. Váš lekár zvaží, aký má počas tehotenstva liečba Wellbutrinom SR prínos pre Vás oproti riziku pre Vaše dieťa. Niektoré, ale nie všetky štúdie hlásili zvýšenie rizika vrodených chýb, hlavne srdcových chýb, u detí, ktorých matky užívali Wellbutrin SR. Nie je známe, či ich zapríčinilo užívanie Wellbutrinu SR.