SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Elontril 150 mg tablety s řízeným uvolňováním
Elontril 300 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ

Jedna tableta obsahuje 150 mg nebo 300 mg bupropion-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s řízeným uvolňováním.

150mg tablety: kulaté tablety barvy smetanové až bledě žluté, černým inkoustem označené na jedné straně „GS 5FV 150“, na druhé straně bez označení.

300mg tablety: kulaté tablety barvy smetanové až bledě žluté, černým inkoustem označené na jedné straně „GS 5YZ 300“, na druhé straně bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Elontril je indikován k terapii depresivních epizod.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

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 antidepresivní účinek přípravku Elontril se může stejně jako u všech ostatních antidepresiv projevit až po několika týdnech.

Pacienti s depresemi by měli 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 Elontril musí být, pokud je to možné, zachováno podání stejné celkové denní dávky.

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

Přípravek Elontril musí být podáván s opatrností pacientům s poruchou funkce jater (viz bod 4.4). U pacientů s mírnou 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).

Způsob podání

Tablety přípravku Elontril se mají polykat celé. Nemají se lámat, drtit nebo žvýkat, protože to může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků včetně záchvatů.
Tablety přípravku Elontril se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla.

Ukončení léčby
Ačkoliv v klinických studiích s přípravkem Elontril nebyly pozorovány reakce při ukončení léčby (měřeno jako spontánně hlášené příhody spíš 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

Přípravek Elontril je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na bupropion nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Přípravek Elontril je kontraindikován u pacientů s konvulzivní poruchou nebo s touto anamnézou.

Přípravek Elontril je kontraindikován u pacientů s prokázaným nádorem centrálního nervového systému.

Přípravek Elontril 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).

Přípravek Elontril je kontraindikován u pacientů s těžkou formou jaterní cirhózy.

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

Kontraindikována je souběžná aplikace přípravku Elontril a inhibitorů monoaminooxidázy (IMAO). Od ukončení aplikace ireverzibilních inhibitorů monoaminooxidázy do zahájení léčby přípravkem Elontril má uplynout nejméně 14 dnů. Při léčbě reverzibilními inhibitory monoaminooxidázy 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 450 mg/den přibližně 0,1 %.

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

Všichni pacienti by měli 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 Elontril by mělo být ukončeno a nedoporučeno pacientům, u kterých došlo v průběhu léčby k výskytu křečí.

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 spojována se zvýšeným rizikem výskytu sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhody související se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do výskytu významné remise. Zlepšení se nemusí projevit během prvních několika týdnů léčby nebo i déle, pacienti by proto

měli být pečlivě sledováni pro možnost klinického zhoršování a sebevražedných tendencí, dokud k takovému zlepšení nedojde. Obecná klinická zkušenost odpovídá zvýšenému riziku sebevražd v časných fázích léčby.

Pacienti s anamnézou příhod souvisejících se sebevraždou nebo pacienti mající signifikantní stupeň sebevražedných představ před zahájením léčby mají, jak je známo, větší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů, proto by měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýzy placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv ukázaly na zvýšené riziko sebevražedného chování dospělých pacientů s psychiatrickým nemocněním užívajících antidepresiva ve srovnání s placebem u pacientů mladších než 25 let.

Bedlivé sledování pacientů, zvláště těch s vysokým rizikem, by mělo doprovázet léčbu přípravkem zejména v časné fázi léčby a po změnách dávky. Pacienti (a osoby pečující o pacienty) by měli být upozorněni na potřebu sledování jakéhokoliv klinického zhoršování, sebevražedného chování nebo myšlení a neobvyklých změn chování. Dojde-li k výskytu těchto příznaků, je třeba 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. Závažné 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 antidepresivy by pacienti měli být odpovídajícím způsobem vyšetřeni, aby se zjistilo, zda se u nich vyskytuje riziko bipolární poruchy. Toto vyšetření by mělo 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 by se měl u pacientů léčených ECT užívat s opatrností.

<u>Hypersenzitivita</u>

U pacientů, u kterých v průběhu léčby přípravkem Elontril došlo k vývoji reakcí přecitlivělosti, by měl být tento přípravek ihned vysazen. Lékař by si měl být vědom toho, že příznaky se po vysazení přípravku Elontril mohou zhoršovat nebo vrátit, a měl by zajistit symptomatickou léčbu po nezbytně nutnou dobu (alespoň jednoho týdne). Typickými příznaky jsou kožní vyrážky, svědění, kopřivky nebo bolesti na hrudi, ale závažné reakce mohou zahrnovat angioedém, dyspnoe/bronchospasmus, anafylaktický šok a erythema multiforme. 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.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)
V souvislosti s léčbou bupropionem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na kožní reakce. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, léčba bupropionem má být okamžitě ukončena a má být zvážena alternativní léčba (dle potřeby).
Pokud se u pacienta při léčbě bupropionem vyvinula závažná reakce, jako je SJS, TEN, AGEP nebo DRESS, léčba bupropionem nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

Kardiovaskulární poruchy

Jsou dostupné jen limitované klinické údaje o léčbě depresí bupropionem u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. U této skupiny pacientů by mělo být postupováno 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 nedepresivních pacientů s hypertenzí I. stupně se neprokázalo, že by bupropion signifikantně 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 vyžadující akutní léčbu. Toto bylo pozorováno u pacientů s předchozími známkami hypertenze i bez předchozích známek hypertenze.
Základní krevní tlak by měl být získán při vstupním vyšetření před léčbou a pravidelně monitorován zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. Dojde-li ke klinicky signifikantnímu vzestupu krevního tlaku, mělo by být zváženo ukončení léčby přípravkem Elontril.

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

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.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace - Léčba antidepresivy u dětí a dospívajících se závažnými depresivními poruchami a jinými psychiatrickými poruchami je spojená se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek a chování.

Porucha 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 mírnou až středně těžkou formou jaterní cirhózy a zdravými dobrovolníky. Plazmatické hladiny bupropionu vykazují větší variabilitu mezi jednotlivými pacienty, a proto by měl být přípravek Elontril podáván se zvýšenou opatrností pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Všichni pacienti s poruchou funkce jater musí být pravidelně monitorováni pro možný výskyt nežádoucích účinků (např. nespavost, sucho v ústech, konvulze), které můžou naznačovat zvýšenou hladinu léčiva nebo metabolitů.

Porucha funkce ledvin - Bupropion je převážně vylučován v moči ve formě metabolitů.
U pacientů s poruchou funkce ledvin se proto bupropion a aktivní metabolity mohou kumulovat ve vyšší míře, než je obvyklé. Pacient by měl být pravidelně monitorován pro možný výskyt nežádoucích účinků (např. nespavost, sucho v ústech, konvulze), které můžou naznačovat zvýšenou hladinu léčiva nebo metabolitů (viz bod 4.2).

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

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 by měl být vždy potvrzen přesnější metodou.

Nevhodné způsoby podání

Přípravek Elontril 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.

Serotoninový syndrom

Po uvedení na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, při současném podávání přípravku Elontril se serotonergním léčivem, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRIs) (viz bod 4.5). Pokud je souběžná léčba jinými serotonergními látkami klinicky oprávněná, musí být pacient pečlivě sledován, zejména během zahájení léčby a zvyšování dávky.
Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, kolísavý krevní tlak, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexii, poruchy koordinace, rigiditu) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem). Pokud existuje podezření na serotoninový syndrom, je potřeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby v závislosti na závažnosti příznaků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jelikož inhibitory monoaminooxidázy A a B rovněž posilují katecholaminergní procesy jiným mechanismem než bupropion, je vzhledem ke zvýšené možnosti výskytu nežádoucích účinků současné podávání přípravku Elontril a inhibitorů monoaminooxidázy kontraindikováno (viz bod 4.3). Od ukončení aplikace ireverzibilních inhibitorů monoaminooxidázy do zahájení léčby přípravkem Elontril má uplynout nejméně 14 dnů. Při léčbě reverzibilními inhibitory monoaminooxidázy 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 dávkovacího rozmezí. Tyto přípravky zahrnují některá antidepresiva (např. desipramin, imipramin), antipsychotika (např.

risperidon, thioridazin), beta-blokátory (např. metoprolol), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a antiarytmika typu 1C (např. propafenon, flekainid). Pokud se přípravek Elontril přidává do léčebného režimu pacienta, který již tato léčiva dostává, je třeba uvážit potřebu snížení dávkování původní medikace. V tomto případě by měl být očekávaný léčebný přínos přípravku Elontril pečlivě zvážen ve srovnání s možnými riziky.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího stavu, při současném podávání přípravku Elontril se serotonergním léčivem jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRIs) (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 h dioxinu byla ve studii se zdravými dobrovolníky snížená a renální clearance byla zvýšená, podle srovnání mezi studiemi. 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 by neměla být překročena.

Jiné interakce

Přípravek Elontril by měl být podáván pacientům, kteří užívají současně buď levodopu nebo amantadin se zvláštní opatrností. Omezené klinické údaje svědčí o větším výskytu nežádoucích příhod (např. nevolnost, zvracení a neuropsychiatrické příhody – viz bod 4.8) u pacientů léčených zároveň bupropionem a buď levodopou nebo amantadinem.

Třebaže klinická data 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 Elontril by mělo být minimalizované nebo raději úplně přerušené.

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 Elontril a nikotinového transdermálního systému (NTS) může mít za následek zvýšení krevního tlaku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Některé epidemiologické studie výsledků těhotenství po expozici matky bupropionu 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 by neměl být užíván 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 Elontril, je třeba vzít v úvahu prospěch z kojení pro novorozence/kojence a prospěch z léčby přípravkem Elontril 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 pohotové motorické a kognitivní schopnosti. Pacienti si proto musí být před řízením vozidla nebo obsluhováním stroje dostatečně jisti, že přípravek Elontril 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100, < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému	Není známo	Anemie, leukopenie a trombocytopenie.
Poruchy imunitního systému*	Časté	Reakce přecitlivělosti (hypersenzitivita), jako kopřivka.

	Velmi vzácné	Závažnější reakce přecitlivělosti, včetně angioedému, dyspnoe/bronchospasmu, a anafylaktického šoku. Artralgie, myalgie a horečka byly hlášené společně s výskytem exantému a jinými příznaky signalizujícími reakci pozdní přecitlivělosti. Tyto příznaky se mohou podobat sérové nemoci.
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie
	Méně časté	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, nepřátelství, podrážděnost, neklid, halucinace, abnormální sny včetně nočních můr, pocit odosobnění, bludy, paranoidní představy
	Není známo	Sebevražedné představy a sebevražedné chování***, psychóza, dysfemie, panická ataka
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, nekoordinovanost pohybů, poruchy paměti, parestézie, synkopy
	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), zrudnutí (flush)
	Velmi vzácné	Vazodilatace, posturální hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, gastrointestinální poruchy včetně nevolnosti a zvracení
	Časté	Bolest břicha, zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšení jaterních enzymů, žloutenka, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně*	Časté	Vyrážka, svědění, pocení
	Velmi vzácné	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exacerbace psoriázy, alopecie
	Není známo	Zhoršení systémového lupus erythematodes, kožní lupus erythematodes, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	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 tkáně“.
** 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 postiktickou 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 jako důsledek interakce mezi bupropionem a serotonergním léčivým přípravkem, jako selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRIs) (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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Byla hlášena akutní ingesce dávek překračujících desetinásobek maximální terapeutické dávky. Kromě příhod uvedených v bodě Nežádoucí účinky 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 požili značné množství přípravku, byly vzácně po předávkování bupropionem pozorovány smrtelné případy. Byl rovněž hlášen serotoninový syndrom.

Terapie:

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

Je nutné zajistit volné dýchací cesty, oxygenaci a umělou ventilaci. Doporučuje se podání aktivního uhlí. Není známé specifické antidotum. Další postup by měl být zvolen 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 monoaminooxidázu.

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

Klinická účinnost

Antidepresivní účinek bupropionu byl zkoumán v klinickém programu zahrnujícím celkový počet 1 155 pacientů s depresivní poruchou (MDD – Major Depressive Disorder) užívajících přípravek Elontril (Wellbutrin XR – bupropion s řízeným uvolňováním) a 1 868 pacientů s MDD užívajících Wellbutrin SR (bupropion s prodlouženým uvolňováním). Sedm z těchto studií zkoumalo účinnost přípravku Elontril: 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 přípravkem Wellbutrin SR považováno za podpůrné k posouzení účinnosti na základě bioekvivalence přípravku Elontril (jedenkrát denně) k tabletám přípravku Wellbutrin SR (dvakrát denně).

U přípravku Elontril 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 přípravkem Elontril 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 parametru účinnosti ve 2 ze 4 studií provedených v USA s přípravkem Elontril (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 recidiv byli pacienti s odezvou na 8týdenní akutní léčbu v otevřené fázi s přípravkem Wellbutrin SR (300 mg/den) randomizováni buď k léčbě přípravkem Wellbutrin SR, nebo placebem po dobu dalších 44 týdnů. U přípravku Wellbutrin SR 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 přípravku Wellbutrin SR 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 nanogramů/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 pětkrát 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 uvolňování 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 lidí 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 lidí 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.

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

Eliminační poločas hydroxybupropionu je přibližně 20 hodin. 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

Porucha 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 střední až závažnou poruchou funkce ledvin ukazují, že expozice bupropionu a/nebo jeho metabolitům byla zvýšená (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater
Farmakokinetika bupropionu a jeho aktivních metabolitů nebyla statisticky signifikantně rozdílná u pacientů s mírnou a středně těžkou formou jaterní cirhózy a u zdravých dobrovolníků kromě větší 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).

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).

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 lidí (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 lidí na základě mg/m^2 (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 váhy.

V pokusech na zvířatech dávky bupropionu několikanásobně vyšší než terapeutické dávky u lidí 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 lidí, byly systémové expozice zvířat podobné jako systémové expozice pozorované u lidí 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 lidí 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:
polyvinylalkohol
glycerol-dibehenát

Potahová vrstva:

První vrstva:	Druhá vrstva:
ethylcelulosa	makrogol 1450
povidon K-90	disperze kopolymeru MA/EA 1:1
makrogol 1450	koloidní bezvodý oxid křemičitý
	triethyl-citrát

Černý inkoust:
černý inkoust (Opacode S-1-17823)

Opacode S-1-17823 obsahuje: šelak 45% (20 % esterifikovaný), černý oxid železitý (E 172) a roztok amoniaku 28%.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé neprůhledné HDPE lahvičky s desikantem obsahujícím kombinaci aktivní uhlí/silikagel, uzavřené dětským bezpečnostním uzávěrem a teplem zatavenou membránou.

150 mg: 7, 30, 90 a 90 (3x30) tablet

300 mg: 7, 30, 90 a 90 (3x30) tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Elontril 150 mg: 30/206/07-C
Elontril 300 mg: 30/207/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 3. 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 9. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 7. 2026