

**AGENCIJA ZA LJEKOVE I
MEDICINSKA SREDSTVA CRNE GORE**

Bulevar Ivana Crnojevića 64/A
81000 Podgorica

GlaxoSmithKline Export Limited
Velika Britanija - dio stranog društva, Podgorica
Bulevar Džordža Vašingtona 19, Podgorica



**Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)**

Podgorica, 30.04.2014.

Poštovani,

Wellbutrin® XR (nove bezbjednosne informacije za bupropion- mogući povećani rizik od kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija)

Sažetak

Farmaceutska kompanija GlaxoSmithKline u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore ovim putem Vas obavještava o novim informacijama o bezbjednoj primjeni lijeka Wellbutrin koji je indikovano za liječenje epizoda depresije major.

Kompanija GlaxoSmithKline je nedavno dobila rezultate epidemiološke studije koja je ispitala rizik od pojave kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija nakon izloženosti bupropionu u prvom trimestru trudnoće. Razmatranjem ovih podataka zajedno sa podacima iz drugih studija na ovu temu, nagovještava se potencijalno povećan rizik od nekih kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija. Pojedini podaci ukazuju na mogućnost povećanog rizika od ventrikularnih septalnih defekata a drugi na mogućnost povećanog rizika od pojave opstrukcije izlaznog trakta lijeve komore ali nalazi nisu konzistentni među studijama. Nije uočena bilo kakva povezanost kada su svi tipovi kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija razmatrani kao grupa.

Ključne poruke

- Kompanija GlaxoSmithKline će u skladu sa novim saznanjima ažurirati postojeće informacije u odgovarajućim poglavljima koji se odnose na trudnoću, referentnih dokumenata o lijeku (Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za lijek) za sve naše proizvode koji sadrže bupropion
- Ove informacije se odnose na sve žene koje planiraju trudnoću ili su u drugom stanju

- Postoji povećan rizik od pojave nekih kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija kada je majka izložena bupropionu tokom prvog trimestra trudnoće
- Na osnovu procjene raspoloživih podataka kongenitalne kardiovaskularne malformacije su rijetke i postoji neusaglašenost kod zabilježenih kardiovaskularnih defekata.
- Kompanija GlaxoSmithKline smatra da zdravstveni radnici treba da budu upoznati sa ovim mogućim rizikom, uprkos neusaglašenim podacima

Aktivnosti preduzete od strane kompanije GlaxoSmithKline

- GSK će ažurirati postojeće informacije u odgovarajućim poglavljima koji se odnose na trudnoću, referentnih dokumenata o lijeku (Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za lijek) za sve GSK proizvode koje sadrže bupropion i smatra da je važno da se zdravstveni radnici koji propisuju lijek upoznaju sa ovom informacijom
- GSK prenosi ovu informaciju Agencijama za lijekove i zdravstvenim radnicima i nastaviće sa praćenjem podataka o kongenitalnim kardiovaskularnim malformacijama iz svih izvora.

Aktivnosti koje se zahtijevaju od zdravstvenih radnika

Zdravstveni radnici treba da razmotre nove informacije koje se odnose na bupropion i mogućnost nastanka nekih kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija. Ordinirajući ljekar treba da razmotri mogućnost alternativne terapije kod žena koje su u drugom stanju ili planiraju trudnoću, i treba da propišu bupropion jedino ukoliko su očekivane koristi veće od potencijalnih rizika.

Ažuriranje postojećih referentnih dokumenata o lijeku

Lijek Wellbutrin® XR tablete sa modifikovanim oslobadjanjem je registovan u Crnoj Gori.

Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za lijek još uvijek nisu ažurirani u skladu sa novim informacijama. Čim budu ažurirani biće proslijeđeni zdravstvenim radnicima.

Prateće informacije

Četiri studije su objavile podatke o riziku od pojave kardiovaskularnih malformacija nakon izloženosti bupropionu u prvom trimestru trudnoće i njihovi rezultati su opisani niže u tekstu.

Prospektivno uočena proporcija pojave kardioloških defekata kod trudnica sa prenatalnom izloženosti bupropionu tokom prvog trimestra, u međunarodnom registru trudnoće je bila 9/675 (1.3%). Retrospektivna studija koja je koristila podatke iz registra liječenih pacijenata (n=7,005 novorođenčadi) korišćenjem podataka United Healthcare (Cole et al., 2007), pokazali su da novorođenčad izložena bupropionu tokom prvog trimestra (n=1,213) uopšte nijesu bila u većem riziku od kongenitalnih malformacija (podešen OR=0.95; 95%CI 0.62, 1.45) ili kardiovaskularnih malformacija (podešene OR=0.97; 95% CI 0.52, 1.80) u poređenju sa novorođenčadima koji su bili izloženi nekim drugim antidepresivima (n=4,743) tokom prvog trimestra trudnoće. Nije primijećen ni povećan rizik bilo za kongenitalne malformacije uopšte (podešeno OR=1.00; 95% CI 0.57, 1.73) ili kardiovaskularne malformacije (podešeno OR = 1.07; 95% CI 0.48, 2.40) kod novorođenčadi izloženih

bupropionu tokom prvog trimestra u poređenju sa onim, izloženim bupropionu van prvog trimestra (n=1,049).

U retrospektivnoj case-control analizama koji koriste podatke iz National Birth Defects Prevention Study (Alwan et al., 2010), bilo je 12 383 slučaja novorođenčadi i 5869 novorođenčadi u kontrolnoj grupi. Statistički značajna veza je uočena između pojave opstrukcije izlaznog trakta lijeve komore i prijavljenog korišćenja bupropiona u ranoj trudnoći (n=10; podešeno OR=2.6; 95% CI 1.2, 5.7). Nije uočena veza između upotrebe bupropiona u trudnoći i bilo kog kardiološkog defekta ili svih kategorija srčanih defekata kombinovano.

Nedavno objavljeni podaci case-control studije Slone Epidemiology Center Birth Defects uključuju 7913 slučajeva srčanih defekata kod novorođenčadi i 8611 kontrola. Nije zabilježeno statistički značajno povećanje opstrukcije izlaznog trakta lijeve komore kad su trudnice koristile bupropion (n=2; podešeno OR=0.4; 95% CI 0.1, 1.6). Međutim, statistički značajna veza je uočena za ventrikularne septalne defekte (n=17; podešen OR=2.5; 95% CI 1.3, 5.0) nakon primjene samog bupropiona tokom prvog trimestra.

U svrhu reference, na osnovu podataka Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), prevalenca opstrukcije izlaznog trakta lijeve komore u opštoj populaciji je procijenjena na 0.82/1000 živorođenih i prevalenca ventrikularnih septalnih defekata je procijenjena na 4.18/1000 živorođenih (Reller et al., 2008).

Neke od gore navedenih studija uticaja na trudnoću nakon izloženosti majke bupropionu u prvom trimestru, zabilježile su povezanost sa povećanim rizikom od određenih kongenitalnih kardiovaskularnih malformacija. Međutim, specifični kardiovaskularni podaci nijesu konzistentni u ovim studijama. Osim toga, i Cole et al., i Alwan et al., studije nijesu zabilježile povećan rizik kada su svi tipovi kongenitalnih kardioloških malformacija razmatrani kao grupa.

Poziv na prijavljivanje

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, u skladu sa Zakonom o lijekovima (Službeni list CG br. 56/11) prijavite Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore pomoću odgovarajućeg **obrasca** koji možete preuzeti sa sajta CALIMS (<http://calims.me/obrazac-za-prijavu-nezeljenog-dejstva-lijeka.html>) i dostaviti na jedan od sljedećih načina:

- poštom: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64/A
81 000 Podgorica
- telefaksom: 020 310 280
- elektronskom poštom: nezeljenadejstva@calims.me
- preko IS zdravstvene zaštite, ukoliko vam je raspoloživa aplikacija za prijavu neželjenih dejstava lijekova

Kada prijavljujete neželjeno dejstvo lijeka, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datum ispoljavanja neželjene reakcije i datum primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Wellbutrin® XR , možete prijaviti i kompaniji GlaxoSmithKline Export Limited Velika Britanija, Dio stranog društva Podgorica, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnom saradniku, koji će obraditi slučaj i dostaviti prijavu Agenciji.

KONTAKT

GlaxoSmithKline Export Limited Velika Britanija, Dio stranog društva Podgorica

e-mail: tanja.t.radulovic@gsk.com

adresa: Bulevar Džordža Vašingtona br. 19, Podgorica

faks: 020/ 228-231

telefon: 020/228-231

S poštovanjem,



Mr ph Tanja Radulović
Regulatory and Market Access Officer



Reference

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

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