

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zyban 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține clorhidrat de bupropionă 150 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă, inscripționate cu cerneală neagră „GX CH7” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Bupropiona este indicată în tratamentul dependenței de nicotină ca suport al renunțării la fumat.

Eficacitatea bupropionei în tratamentul dependenței de nicotină a fost demonstrată și la populațiile de fumători având boli cardiovasculare stabile și/sau boală pulmonară obstructivă cronică, precum și la fumătorii care au încercat anterior să renunțe la fumat (vezi pct. 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Se recomandă ca tratamentul cu Zyban să înceapă în perioada în care pacientul încă fumează și să se stabilească o “dată țintă de încetare a fumatului” în primele 2 săptămâni de tratament cu Zyban, de preferință în a 2-a săptămână.

Doza inițială este de 150 mg zilnic, timp de 6 zile, apoi se crește în ziua a șaptea la 150 mg de 2 ori pe zi. Între două administrări succesive trebuie să existe un interval de minimum 8 ore.

Doza pentru o dată nu trebuie să depășească 150 mg, iar doza zilnică nu trebuie să depășească 300 mg.

În cazul în care pacientul tratat cu Zyban prezintă insomnie, se va evita administrarea Zyban seara la culcare, cu condiția respectării a cel puțin 8 ore între doze sau, dacă este indicat din punct de vedere clinic, se va reduce doza.

Copii și adolescenți

Nu este indicată utilizarea comprimatelor de bupropionă cu eliberare prelungită la copii sau adolescenți sub 18 ani, deoarece la această categorie de pacienți nu a fost evaluată siguranța și eficacitatea comprimatelor de Zyban (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Zyban trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Nu se poate exclude o sensibilitate mai mare la bupropionă a unor persoane în vârstă. Doza recomandată la vârstnici este de 150 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Zyban trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, doza recomandată este de 150 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Bupropiona va trebui utilizată cu grijă la pacienții cu insuficiență hepatică. Din cauza variabilității crescute a farmacocineticii la pacienții cu insuficiență hepatică de la ușoară la moderată, la acești pacienți doza recomandată este de 150 mg o dată pe zi (vezi pct 4.4).

Mod de administrare

Zyban trebuie utilizat în conformitate cu recomandările privind oprirea fumatului.

Cei care prescriu medicamentul trebuie să evalueze motivația pacientului de a renunța la fumat. Terapiile pentru oprirea fumatului au mai mari șanse să dea rezultate la pacienții care sunt motivați să renunțe la fumat și care au susținere motivațională.

Pacienții trebuie să urmeze tratamentul timp de 7-9 săptămâni.

Dacă după săptămâna a șaptea nu se înregistrează niciun efect, tratamentul trebuie întrerupt.

Deși nu sunt de așteptat reacții la întreruperea tratamentului cu Zyban, poate fi luată în considerare o perioadă de scădere treptată a dozelor.

Comprimatele de bupropionă cu eliberare prelungită trebuie înghițite întregi. Comprimatele nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate, deoarece acest lucru poate determina creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv convulsiile.

Zyban poate fi administrat cu sau fără alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Comprimatele de bupropionă cu acțiune prelungită sunt contraindicate la pacienții cu hipersensibilitate la bupropionă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bupropiona este contraindicată la pacienții cu o afecțiune convulsivă prezentă sau cu antecedente de convulsii.

Bupropiona este contraindicat la pacienții cu tumoare cunoscută a sistemului nervos central (SNC).

Bupropiona este contraindicată la pacienții care, în orice moment în timpul tratamentului, întrerup brusc consumul de alcool sau orice medicament cunoscut ca fiind asociat cu risc de convulsii la întreruperea administrării (mai ales benzodiazepine și alte substanțe înrudite cu benzodiazepinele).

Comprimatele de bupropionă cu acțiune prelungită nu trebuie administrate pacienților care sunt tratați în prezent cu orice alt produs care conține bupropionă întrucât incidența crizelor epileptice este dependentă de doză și pentru a evita supradozajul.

Bupropiona este contraindicată la pacienții care sunt sau au fost diagnosticați anterior cu bulimie sau anorexie nervoasă întrucât a fost observată o incidență crescută a crizelor epileptice la această categorie de pacienți atunci când a fost administrată bupropiona.

Bupropiona este contraindicată la pacienții cu ciroză hepatică severă.

Bupropiona este contraindicată la pacienții cu antecedente de tulburare bipolară, deoarece poate precipita un episod maniacal în timpul fazei depresive a afecțiunii lor.

Utilizarea simultană a bupropionei și inhibitorilor de monoaminoxidază (IMAO) este contraindicată. Este necesar să treacă cel puțin 14 zile între întreruperea IMAO ireversibili și inițierea tratamentului cu bupropionă. Pentru IMAO reversibili, o perioadă de 24 de ore este suficientă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Convulsii

Nu trebuie depășită doza recomandată de comprimate de bupropionă cu eliberare prelungită deoarece bupropiona este asociată cu risc de convulsii dependent de doză. Incidența crizelor epileptice la doze de până la doza zilnică maximă recomandată de 300 mg pe zi comprimate de bupropionă cu eliberare prelungită este de aproximativ 0,1% (1/1000).

Există un risc crescut de convulsii în cazul utilizării de Zyban în prezența factorilor de risc predispozanți care scad pragul convulsivant. Zyban nu trebuie utilizat la pacienții cu factori de risc predispozanți, decât dacă există un motiv clinic bine întemeiat, în care beneficiul medical potențial al opririi fumatului depășește riscul potențial crescut de convulsii. La acești pacienți, trebuie luată în considerare o doză zilnică maximă de 150 mg pe toată durata tratamentului.

Toți pacienții trebuie evaluați pentru factorii de risc predispozanți, care includ:

- administrarea concomitentă de alte medicamente cunoscute că scad pragul convulsivant (de exemplu antipsihotice, antidepresive, antimalarice, tramadol, teofilină, corticoterapie sistemică, quinolone și antihistaminice sedative).
La pacienții la care se prescriu aceste medicamente în timp ce iau Zyban, trebuie luată în considerare o doză maximă de 150 mg pe zi pentru restul perioadei lor de tratament.
- abuzul de alcool (vezi de asemenea pct. 4.3).
- antecedente de traumatism cranian.
- diabet tratat cu insulină sau cu antidiabetice orale.
- utilizarea de medicamente stimulante sau anorexice.

Administrarea bupropionei trebuie întreruptă și nu se recomandă pacienților care au prezentat convulsii pe durata tratamentului.

Interacțiuni (vezi pct. 4.5)

Din cauza interacțiunilor farmacocinetice, concentrațiile plasmatice de bupropionă sau ale metabolizilor săi pot fi modificate, fapt ce poate duce la creșterea potențialului pentru reacții adverse (de ex. xerostomie, insomnie, convulsii). De aceea, este necesară precauție când se administrează bupropionă concomitent cu medicamente care pot induce sau inhiba metabolizarea bupropionei.

Bupropiona inhibă căile metabolice ale citocromului P450 2D6. Se recomandă precauție când se administrează simultan medicamente metabolizate de către această enzimă.

În literatură s-a demonstrat faptul că medicamentele care inhibă CYP2D6 pot determina concentrații reduse de endoxifen, un metabolit activ al tamoxifenului. De aceea, se recomandă ca utilizarea bupropionei, un inhibitor al CYP2D6, să fie evitată ori de câte ori este posibil pe durata tratamentului cu tamoxifen (vezi pct. 4.5).

Simptome neuropsihice

Zyban este un inhibitor al recaptării noradrenalinei/dopaminei cu acțiune la nivel central.

Au fost raportate reacții neuropsihice (vezi pct. 4.8). A fost observată simptomatologie psihotică și maniacală în principal la pacienții cu istoric cunoscut de boli psihice. În plus, bupropiona poate precipita un episod maniacal la pacienții cu boală bipolară.

Starea depresivă poate fi un simptom al întreruperii nicotinei. Au fost raportate cazuri de depresii, incluzând rar ideeație și comportament suicidar (inclusiv tentativă de suicid), la pacienții care încercau să renunțe la fumat. Aceste simptome au fost raportate pe durata tratamentului cu bupropionă și, în general, au apărut la începutul tratamentului.

În unele țări, bupropiona este indicată în tratamentul depresiei. O meta-analiză a unor studii clinice controlate cu placebo, cu antidepresive, la adulți cu afecțiuni depresive majore sau alte tulburări psihiatrice, a demonstrat un risc crescut de ideeație și comportament suicidar asociat utilizării de antidepresive comparativ cu placebo, la pacienți cu vârsta sub 25 ani.

Personalul de specialitate trebuie să fie avizat în legătură cu posibilitatea apariției simptomelor depresiei sau ideeației suicidare la pacienții care încearcă să se lase de fumat și trebuie să îi atenționeze corespunzător pe aceștia.

Datele obținute din studiile pe animale sugerează un potențial de abuz medicamentos. Cu toate acestea, studiile referitoare la potențialul de abuz la om și experiența clinică extensivă evidențiază faptul că bupropiona are un potențial scăzut pentru abuz.

Reacții de hipersensibilitate

Administrarea bupropionei trebuie întreruptă dacă pacienții prezintă reacții de hipersensibilitate pe durata tratamentului. Medicii trebuie să manifeste prudență deoarece aceste simptome pot evolua sau reapare după întreruperea administrării bupropionei și trebuie să se asigure că tratamentul simptomatic este administrat pe o perioadă corespunzătoare de timp (cel puțin o săptămână). Simptomele includ în mod obișnuit erupție cutanată, prurit, urticarie sau durere toracică, dar pot exista și reacții mai severe cum ar fi angioedem, dispnee/bronhospasm, șoc anafilactic, eritem multiform sau sindrom Stevens-Johnson. S-au raportat de asemenea artralgii, mialgii și febră în asociere cu erupția și alte simptome sugestive de hipersensibilitate întârziată. Aceste simptome pot să semene cu boala serului (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților, simptomele s-au ameliorat după oprirea administrării bupropionei și inițierea tratamentului cu antihistaminice sau corticosteroizi și au dispărut în timp.

Tulburări cardiovasculare

În studii privind renunțarea la fumat efectuate la pacienți cu tulburări cardiovasculare ischemice bupropiona a fost în general bine tolerată (vezi „Farmacologie clinică” și „Studii clinice”).

Hipertensiune

În practica clinică, cazuri de hipertensiune, uneori severă (vezi pct. 4.8) și care să necesite tratament acut, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat bupropionă în monoterapie sau în combinație cu terapia de substituție cu nicotină. Acest lucru a fost observat la pacienții cu sau fără hipertensiune preexistentă. La începutul tratamentului trebuie măsurată tensiunea arterială inițială și aceasta trebuie monitorizată ulterior, mai ales la pacienții cu hipertensiune preexistentă. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării de Zyban dacă se observă o creștere semnificativă clinic a tensiunii arteriale.

Date limitate din studiile clinice sugerează faptul că se pot obține rate mai mari ale opririi fumatului prin utilizarea simultană a Zyban și a unui plastru transdermic cu nicotină. Cu toate acestea, în cadrul acestui braț de tratament s-a observat o incidență mai mare a cazurilor de hipertensiune provocată de tratament. Dacă se utilizează simultan bupropiona și un plastru transdermic cu nicotină, se recomandă precauție și monitorizarea săptămânală a tensiunii arteriale. Înainte de inițierea terapiei asociate, cei care prescriu medicamentul trebuie să consulte informațiile pentru prescriere ale respectivului plastru transdermic cu nicotină.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența clinică cu bupropionă nu a identificat niciun fel de diferențe de tolerabilitate între pacienții vârstnici și alți pacienți adulți. Cu toate acestea, nu se poate exclude o sensibilitate mai mare la unele persoane vârstnice. De aceea doza recomandată la acești pacienți este de 150 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Bupropiona este metabolizată în proporție mare în ficat în metaboliți activi, care sunt metabolizați în continuare. Statistic, nu s-au observat diferențe semnificative în farmacocinetica bupropionei la pacienții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată în comparație cu voluntarii sănătoși, însă concentrația plasmatică a bupropionei a prezentat o variabilitate mai mare între pacienții. Prin urmare, bupropiona va trebui folosită cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată iar în acest caz doza recomandată este de 150 mg o dată pe zi.

Toți pacienții cu insuficiență hepatică trebuie strict monitorizați pentru posibile reacții adverse (de ex. insomnii, xerostomie, convulsii) care ar putea indica concentrații plasmatiche mari ale medicamentului sau ale metaboliților săi.

Pacienți cu insuficiență renală

Bupropiona este metabolizată în proporție mare în ficat în metaboliți activi, care sunt metabolizați în continuare și excretați în principal în urină sub formă de metaboliți. Prin urmare, doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală este de 150 mg o dată pe zi, deoarece bupropiona și metaboliții săi activi se pot acumula la pacienții respectivi într-o măsură mai mare decât în mod normal (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pacientul trebuie monitorizat atent pentru posibile reacții adverse (de ex. insomnii, xerostomie, convulsii) care ar putea indica concentrații plasmatiche mari ale medicamentului sau ale metaboliților săi.

Interferență cu teste de urină

Având o structură chimică similară cu amfetamina, bupropiona interferează cu analizele utilizate în unele screening-uri rapide ale urinei pentru medicamente, care poate duce la rezultate fals pozitive, în special pentru amfetamine. De regulă, un rezultat pozitiv trebuie confirmat cu o metodă mai specifică.

Căi de administrare necorespunzătoare

Zyban se administrează numai pe cale orală. A fost raportată inhalarea intranasală a comprimatelor zdrobite sau injectarea bupropionei dizolvate, acestea putând duce la o eliberare rapidă, absorbție mai rapidă și la un posibil supradozaj. Au fost raportate cazuri de convulsii și/sau deces la administrarea intranasală sau prin injectare parenterală a bupropionei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții care iau medicamente despre care se știe că scad pragul convulsivant, Zyban trebuie utilizat doar dacă există un motiv clinic întemeiat în care beneficiul medical potențial al opririi fumatului depășește riscul crescut de convulsii (vezi pct. 4.4).

Efectul bupropionei asupra altor medicamente:

Deși bupropiona și principalul său metabolit nu sunt metabolizați de către izoenzima CYP2D6, studiile în vitro efectuate pe citocromul P450 uman au arătat că bupropiona și hidroxibupropiona sunt inhibitori ai căilor metabolice ale CYP2D6. Administrarea concomitentă de clorhidrat de bupropionă și desipramină la voluntarii sănătoși cunoscuți ca fiind metabolizatori extensivi ai izoenzimei CYP2D6 a dus la creșteri mari, de 2 – 5 ori, a C_{max} și ASC de desipramină. Inhibarea CYP2D6 a fost prezentă timp de cel puțin 7 zile după ultima doză de clorhidrat de bupropionă.

Terapia concomitentă cu medicamente cu indici terapeutici înguști, metabolizate predominant de CYP2D6, trebuie inițiată la doza minimă a medicației concomitente. Astfel de medicamente includ anumite antidepresive (de ex. desipramină, imipramină, paroxetină), antipsihotice (de ex. risperidonă, tioridazină), beta-blocante (de ex. metoprolol) și antiaritmice din clasa 1C (de ex. propafenonă, flecainidă). Dacă bupropiona este adăugată la tratamentul unui pacient care primește deja un astfel de medicament, se va lua în considerare necesitatea scăderii dozei medicamentului inițial. În astfel de cazuri, trebuie evaluat cu atenție beneficiul așteptat al tratamentului cu Zyban, comparativ cu riscurile potențiale.

Eficacitatea medicamentelor care necesită activare metabolică la nivel de CYP2D6 pentru a-și exercita activitatea (de exemplu tamoxifen), poate fi redusă dacă acestea sunt administrate concomitent cu inhibitori de CYP2D6, așa cum este bupropiona (vezi pct. 4.4).

Deși citalopramul nu este metabolizat îndeosebi prin intermediul CYP2D6, într-un studiu, bupropiona a crescut C_{max} și ASC de citalopram cu 30%, respectiv 40%.

Administrarea concomitentă a digoxinei cu bupropiona poate reduce valorile plasmatiche ale digoxinei. Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, ASC 0-24 ore a digoxinei a scăzut, iar clearance-ul renal a crescut, pe baza unui studiu comparativ încrucișat. Medicii trebuie să cunoască faptul că valorile plasmatiche ale digoxinei pot crește după întreruperea administrării bupropionei și pacienții trebuie monitorizați pentru o posibilă toxicitate a digoxinei.

Efectul altor medicamente asupra bupropionei:

Bupropiona este metabolizată în metabolitul său activ principal, hidroxibupropionă în primul rând de către enzima CYP2B6 a citocromului P450 (vezi pct.5.2). Administrarea concomitentă a medicamentelor care pot influența metabolizarea bupropionei la nivelul izoenzimei CYP2B6 (de ex. substraturi de CYP2B6: ciclofosfamidă, ifosfamidă și inhibitori ai CYP2B6: orfenadrină, ticlopidină, clopidogrel), poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche de bupropionă și la concentrații mai scăzute de metabolit activ hidroxibupropionă. Consecințele clinice ale inhibării metabolizării bupropionei la nivelul enzimei CYP2B6 și modificărilor consecutive ale raportului bupropionă-hidroxibupropionă nu sunt cunoscute în prezent.

Deoarece bupropiona este metabolizată intens, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a medicamentelor cunoscute că au efect inductor (de ex. carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, ritonavir, efavirenz) sau inhibitor enzimatic (de ex. valproat), deoarece acestea pot să îi afecteze eficacitatea și siguranța clinică.

Într-o serie de studii efectuate la voluntari sănătoși, ritonavirul (100 mg, de două ori pe zi sau 600 mg, de două ori pe zi) sau ritonavirul 100 mg și lopinavir 400 mg (Kaletra®), de două ori pe zi, au redus expunerea la bupropionă și principalii săi metaboliți, dependent de doză, cu aproximativ 20 până la 80% (vezi pct. 5.2). În mod asemănător, efavirenz 600 mg o dată pe zi timp de două săptămâni, a redus expunerea la bupropionă cu aproximativ 55% la voluntarii sănătoși. Pacienții tratați cu bupropionă concomitent cu oricare dintre aceste medicamente ar putea avea nevoie de doze mai mari de bupropionă, dar doza maximă de bupropionă recomandată nu trebuie depășită.

Nicotina, administrată transdermic prin plasturi, nu a afectat farmacocinetica bupropionei și a metabolizilor săi.

Alte interacțiuni:

Fumatul se asociază cu o creștere a activității CYP1A2. După oprirea fumatului, poate surveni scăderea clearance-ului medicamentelor metabolizate de această enzimă, cu creșteri consecutive ale concentrațiilor plasmatiche. Acest lucru poate fi important mai ales pentru acele medicamente cu indici terapeutici înguști care sunt metabolizate în principal de CYP1A2 (de ex. teofilină, tacrină și clozapină). Consecințele clinice ale opririi fumatului asupra altor medicamente care sunt metabolizate parțial de către CYP1A2 (de ex. imipramină, olanzapină, clomipramină și fluvoxamină) nu sunt cunoscute. În plus, date limitate indică faptul că metabolizarea flecainidei sau pentazocinei poate fi de asemenea indusă de fumat.

Administrarea de Zyban la pacienții care primesc fie levodopa fie amantadină concomitent trebuie să se facă cu precauție. Date clinice limitate sugerează o incidență mai mare a reacțiilor adverse (de ex. greață, vărsături și evenimente neuropsihice – vezi pct. 4.8) la pacienții care primesc bupropionă concomitent fie cu levodopa fie cu amantadină.

Deși datele clinice nu au identificat o interacțiune farmacocinetică între bupropionă și alcool, au existat raportări rare de evenimente adverse neuropsihice sau de toleranță redusă la alcool la pacienții care au consumat alcool pe durata tratamentului cu bupropionă. Consumul de alcool pe durata tratamentului cu bupropionă trebuie să fie minim sau să fie evitat.

Dozele orale repetate de bupropionă nu au avut efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii dozei unice de lamotrigină la 12 subiecți și au determinat doar o creștere ușoară a ASC a lamotrigin-glucoronconjugatului.

Inhibitorii de monoaminoxidază A și B stimulează de asemenea căile catecolaminergice, însă printr-un mecanism diferit de cel al bupropionei și din această cauză utilizarea concomitentă de Zyban și de inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) este contraindicată (vezi pct. 4.3) întrucât există o posibilitate crescută de reacții adverse ca urmare a administrării lor concomitente. Trebuie să treacă cel puțin 14 zile între întreruperea administrării de IMAO ireversibili și inițierea tratamentului cu Zyban. Pentru IMAO reversibili, o perioadă de 24 de ore este suficientă.

S-a observat că bupropionă interferează cu analizele utilizate în unele screening-uri rapide ale urinei pentru medicamente, care poate duce la rezultate fals pozitive, în special pentru amfetamine. Pentru a confirma rezultatul pozitiv, trebuie luată în considerare o metodă chimică alternativă mai specifică.

Studiile sugerează faptul că expunerea la bupropionă poate fi crescută atunci când comprimatele de bupropionă cu eliberare prelungită sunt administrate în timpul unei mese cu un conținut bogat în lipide (vezi pct. 5.2).

Utilizarea simultană a bupropionei și a unui platură transdermic cu nicotină (PTN) poate avea ca rezultat creșterea tensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Unele studii epidemiologice privind rezultatele expunerii materne la bupropionă în primul trimestru de sarcină au raportat o asociere cu un risc crescut de apariție a anumitor malformații congenitale cardiovasculare, în special defecte septale ventriculare și defecte cardiace la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng. Aceste constatări nu sunt uniforme în toate studiile.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Femeile gravide trebuie încurajate să renunțe la fumat fără utilizare de tratament farmacologic. Zyban nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Bupropiona și metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Decizia cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului cu Zyban trebuie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru nou-născut/copil și de beneficiul tratamentului cu Zyban pentru mamă.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul bupropionei asupra fertilității la om. Un studiu de reproducere la șobolani nu a identificat dovezi de afectare a fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului nervos central (SNC) bupropiona poate afecta capacitatea de a efectua acțiuni care necesită capacitate de judecată sau abilități motorii și cognitive. S-a raportat de asemenea că Zyban provoacă amețeli. De aceea, pacienții trebuie să fie prudenți înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje până când nu sunt siguri că bupropiona nu va afecta negativ acțiunile lor.

4.8 Reacții adverse

Lista de mai jos furnizează informații privind reacțiile adverse identificate din experiența clinică, clasificate pe sisteme, aparate și organe.

Este important de remarcat faptul că renunțarea la fumat este adesea asociată cu simptomele renunțării la nicotină (de ex. agitație, insomnie, tremor, transpirații) dintre care unele sunt, de asemenea, recunoscute ca evenimente adverse asociate cu bupropiona.

Reacțiile adverse sunt împărțite în funcție de frecvență utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvență necunoscută: Anemie, leucopenie și trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar*

Frecvente: Reacții de hipersensibilitate ca urticaria

Rare: Reacții de hipersensibilitate mult mai severe inclusiv edem angioneurotic, dispnee/bronhospasm și șoc anafilactic

Au fost, de asemenea, raportate artralgie, mialgie și febră asociate cu erupții cutanate și alte simptome sugerând hipersensibilitate întârziată. Aceste simptome pot fi asemănătoare cu cele ce apar în boala serului.

* Hipersensibilitatea se poate manifesta sub formă de reacții cutanate. A se vedea și "Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat"

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Anorexie

Rare: Modificări ale glicemiei

Cu frecvență necunoscută: Hiponatremie

Tulburări psihice

Foarte frecvente: Insomnie (vezi pct. 4.2)
Frecvente: Agitație, anxietate, depresie (vezi pct. 4.4)
Mai puțin frecvente: Confuzie
Rare: Iritabilitate, ostilitate, halucinații, depersonalizare, coșmaruri
Foarte rare: Iluzii, ideație paranoidă, neliniște, agresivitate
Necunoscută: Ideație și comportament suicidar **, psihoză

** Au fost raportate cazuri de ideație suicidară și de comportament suicidar în timpul tratamentului cu bupropionă (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Tremor, tulburări de concentrare, cefalee, amețeală, tulburări de gust.
Rare: Convulsii (vezi mai jos)***, distonie, ataxie, sindrom parkinsonian, necoordonare, afectarea memoriei, parestezie, sincopă
*** Incidența convulsiilor este de aproximativ 0,1% (1/1000). Convulsiile cele mai frecvente sunt convulsiile tonico-clonice generalizate, un tip de convulsii care în unele cazuri poate duce la confuzie post-ictală sau la afectarea memoriei (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: Tulburări vizuale.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: Tinitus.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Tahicardie.
Rare: Palpitații.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Creșterea tensiunii arteriale (uneori severă), eritem facial.
Rare: Vasodilatație, hipotensiune ortostatică.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Xerostomie, tulburări gastro-intestinale inclusiv greață și vărsături, dureri abdominale, constipație

Tulburări hepatobiliare

Rare: Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, icter, hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente: Eritem cutanat tranzitoriu, prurit, transpirații.
Rare: Eritem polimorf, sindrom Stevens Johnson.
Exacerbarea psoriazisului.

* Vezi și “Tulburări ale sistemului imunitar”

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Convulsii clonice.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Urinare frecventă și/sau retenție urinară.
Foarte rare: incontinență urinară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Febră.

Mai puțin frecvente: Dureri în piept, astenie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne

Au fost raportate ingestii într-o singură priză ale unor doze de bupropionă care au depășit de 10 ori doza terapeutică maximă.

În plus față de acele evenimente prezentate la pct.4.8. supradozajul a determinat simptome incluzând somnolență, pierderea cunoștinței și/sau modificări ale ECG cum ar fi tulburări de conducere (inclusiv prelungirea QRS), aritmii și tahicardie. A fost raportată de asemenea alungirea QTc, dar aceasta s-a întâlnit în general asociată cu alungirea QRS și creșterea frecvenței cardiace. Deși majoritatea pacienților și-au revenit fără sechele, rareori au fost raportate decese asociate bupropionei la pacienții care au ingerat doze mari de medicament.

Tratament

În eventualitatea unui supradozaj se recomandă spitalizarea. Trebuie monitorizate ECG și semnele vitale.

Trebuie asigurate permeabilitatea căilor respiratorii, oxigenarea și ventilația adecvate. Se recomandă, de asemenea, utilizarea cărbunelui activat. Nu se cunoaște vreun antidot specific pentru bupropionă. Conduita ulterioară va fi în concordanță cu indicațiile clinice sau cu recomandările Centrului Național de Toxicologie, acolo unde există.

Farmacologie clinică

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși, nu s-au observat efecte semnificative clinic ale comprimatelor de bupropion cu eliberare prelungită comparativ cu placebo pe un interval QTcF după 14 zile la starea de echilibru.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în tratamentul dependenței la nicotină, codul ATC: N07BAN1.

Mecanism de acțiune

Bupropiona este un inhibitor selectiv al recaptării neuronale a catecolaminelor (noradrenalina și dopamina) cu efect minim asupra recaptării indolaminelor (serotonina) și nu inhibă

monoaminoxidaza. Nu se cunoaște mecanismul prin care bupropiona crește capacitatea pacienților de a renunța la fumat. Cu toate acestea, se presupune că această acțiune este mediată prin mecanism noradrenergic și/sau dopaminergic.

Siguranță clinică

Procentul de malformații congenitale cardiace apărute la sarcinile cu expunere prenatală la bupropionă în primul trimestru de sarcină, observat prospectiv din Registrul Internațional de Nașteri a fost de 9/675 (1,3%).

Într-un studiu retrospectiv nu a existat un procent mai mare de malformații congenitale sau malformații cardiovasculare în rândul a peste o mie de sarcini cu expunere la bupropionă în primul trimestru, comparativ cu utilizarea altor antidepresive.

Într-o analiză retrospectivă în care s-au utilizat date care provin din Studiul Național de Prevenire a Malformațiilor Congenitale, a fost observată o asociere semnificativă statistic între apariția unui defect cardiac la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng la nou-născut și utilizarea maternă auto-raportată de bupropionă la începutul sarcinii. Nu s-a observat nicio asociere între utilizarea maternă de bupropionă și orice alt tip de defect cardiac sau cu toate categoriile de defecte cardiace combinate.

O analiză suplimentară a datelor obținute în Studiul desfășurat la Centrul de Epidemiologie Slone privind malformațiile congenitale, nu a identificat nicio creștere semnificativă statistic a defectelor cardiace la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng în contextul utilizării materne de bupropionă. Cu toate acestea, o asociere semnificativă statistic a fost observată pentru defecte septale ventriculare ca urmare a monoterapiei cu bupropionă în timpul primului trimestru de sarcină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a 150 mg de clorhidrat de bupropionă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită la voluntarii sănătoși, s-au observat concentrații plasmatice maxime (C_{max}) de aproximativ 100 nanograme/ml după aproximativ 2,5 – 3 ore. Valorile ASC și C_{max} pentru bupropionă și metaboliții săi activi, hidroxibupropionă și treohidrobupropionă, cresc proporțional cu doza în intervalul de doze 50-200 mg după administrare unică și între 300 și 450 mg/zi după administrare cronică. Valorile C_{max} și ASC ale hidroxibupropionei sunt de aproximativ 3 și respectiv 14 ori mai mari decât valorile C_{max} și ASC pentru bupropionă. C_{max} de treohidrobupropionă este comparabilă cu C_{max} de bupropionă, în timp ce ASC de treohidrobupropionă este de aproximativ 5 ori mai mare decât cea de bupropionă. Concentrațiile plasmatice maxime de hidroxibupropionă și treohidrobupropionă sunt atinse după aproximativ 6 ore de la administrarea unei doze unice de bupropionă. Concentrațiile plasmatice de eritrohidrobupropionă (un izomer al treohidrobupropionei, care este de asemenea activ) nu sunt cuantificabile după administrarea unei doze unice de bupropionă.

După administrarea cronică de bupropionă 150 mg de două ori pe zi, C_{max} de bupropionă este similară cu valorile raportate după administrarea unică. Pentru hidroxibupropionă și treohidrobupropionă, valorile C_{max} sunt mai mari (de aproximativ 4 și, respectiv, 7 ori) la starea de echilibru decât după o administrare unică. Concentrațiile plasmatice de eritrohidrobupropionă sunt comparabile cu concentrațiile plasmatice de bupropionă la echilibru. Starea de echilibru a bupropionei și metaboliților săi este atinsă în 5-8 zile. Biodisponibilitatea absolută a bupropionei nu este cunoscută; însă datele privind excreția urinară evidențiază că cel puțin 87% din doza de bupropionă este absorbită.

Două studii cu bupropionă 150 mg sub formă de comprimate cu eliberare prelungită la voluntarii sănătoși sugerează faptul că expunerea la bupropionă poate fi crescută atunci când comprimatele de Zyban sunt luate împreună cu alimente. Când au fost luate după o masă bogată în lipide, concentrațiile plasmatice maxime de bupropionă (C_{max}) au crescut cu 11% și 35% în cele două studii, în timp ce expunerea totală la bupropionă (ASC) a crescut cu 16% și 19%.

Distribuție

Bupropiona este larg distribuită, cu un volum aparent de distribuție de aproximativ 2000 litri. Bupropiona, hidroxibupropiona și treohidrobupropiona se leagă moderat de proteinele plasmatică (84%, 77% și, respectiv, 42%).

Bupropiona și metaboliții săi activi sunt excretați în laptele uman. Studiile la animale evidențiază faptul că bupropiona și metaboliții săi activi străbat bariera hemato-encefalică și placenta.

Metabolizare

Bupropiona este intens metabolizată în organismul uman. În plasmă au fost identificați 3 metaboliți farmacologic activi: hidroxibupropiona și izomerii amino-alcool (treohidrobupropiona și eritrohidrobupropiona). Aceștia pot avea importanță clinică, deoarece concentrațiile lor plasmatică sunt asemănătoare sau mai mari decât ale bupropionei. Metaboliții activi sunt metabolizați în continuare până la metaboliți inactivi (dintre care unii nu au fost descriși complet, dar pot include conjugați) și excretați prin urină.

Studiile *in vitro* au indicat că bupropiona este metabolizată până la principalul metabolit activ hidroxibupropiona mai ales de către CYP2B6, în timp ce izoformele CYP1 A2, 2A6, 2C9, 3A4 și 2E1 sunt mai puțin implicate. În schimb, formarea treohidrobupropionei deși implică reducerea grupării carbonil, nu implică izoenzimele citocromului P450 (vezi pct. 4.5).

Potențialul inhibitor al treohidrobupropionului și eritrohidrobupropionului la nivelul citocromului P450 nu a fost studiat.

Bupropiona și hidroxibupropiona sunt inhibitori ai izoenzimei CYP2D6, având valori K_i de 21 μM , respectiv 13,3 μM (vezi pct. 4.5). La voluntari care prezintă metabolizare intensă izoenzimei CYP2D6, administrarea concomitentă a bupropionei și desipraminei a determinat creșteri de 2 și 5 ori ale C_{max} , respectiv ale ASC ale desipraminei. Acest efect a persistat cel puțin 7 zile după administrarea ultimei doze de bupropionă. Având în vedere că bupropiona nu este metabolizată pe calea CYP2D6, nu se poate anticipa dacă desipramina influențează farmacocinetica bupropionei. Este necesară atenție în cazul administrării bupropionei concomitent cu substraturi pentru CYP2D6 (vezi pct. 4.5).

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 150 mg de bupropionă, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește C_{max} , timpul de înjumătățire, T_{max} , ASC sau clearance-ul bupropionei sau al principalilor săi metaboliți între fumători și nefumători.

La animale, s-a observat că bupropiona are efect autoinductor enzimatic în cazul administrării subcronice. La om, nu există dovezi privind acest efect la bupropionă și hidroxibupropionă la voluntari sau la pacienți care au primit dozele recomandate de bupropionă, timp de 10-45 zile.

Într-un studiu la voluntari sănătoși, ritonavirul în doză de 100 mg, de două ori pe zi, scade valorile ASC și C_{max} ale bupropionei cu 22%, respectiv 21%. Valorile ASC și C_{max} ale metaboliților bupropionei, au fost scăzute cu 0% până la 44%. Într-un al doilea studiu la voluntari sănătoși, ritonavirul în doză de 600 mg, de două ori pe zi, a scăzut valorile ASC și C_{max} ale bupropionei, cu 66% și respectiv 62%. ASC-ul și C_{max} pentru metaboliții bupropionei au scăzut cu 42 până la 78%.

În alt studiu cu voluntari sănătoși, Kaletra® (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, de două ori pe zi) a scăzut valorile ASC și C_{max} cu 57%. Valorile ASC și C_{max} ale hidroxibupropionei au scăzut cu 50% și, respectiv, 31%.

Eliminare

La om, după administrarea orală a 200 mg de ¹⁴C-bupropionă, 87%, și 10% din doza radioactivă a fost regăsită în urină, respectiv materii fecale. Numai 0,5% din doza de bupropionă a fost eliminată nemodificată, o descoperire în concordanță cu metabolizarea intensă a bupropionei. Mai puțin de 10% din doza ¹⁴C a fost regăsită în urină sub formă de metaboliți activi. După administrarea orală a bupropionei, clearance-ul aparent mediu este de aproximativ 200 l/oră și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al bupropionei este de aproximativ 20 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică al hidroxibupropionei este de aproximativ 20 ore și ASC la starea de echilibru este de aproximativ 17 ori mai mare decât a bupropionei. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare ai treohidrobupropionei și eritrohidrobupropionei sunt mai mari (37, respectiv 33 ore) și valorile ASC la starea de echilibru sunt de 8, respectiv 1,6 ori mai mari decât ale bupropionei. Concentrația plasmatică constantă a bupropionei și a metaboliților săi este atinsă în 8 zile.

Grupuri speciale de pacienți

Persoane vârstnice

Studiile farmacocinetice la pacienții în vârstă au arătat rezultate variabile. Un studiu clinic cu doză unică a arătat că farmacocinetica bupropionei și a metaboliților săi la pacienți în vârstă nu diferă de cea de la adulții tineri. Un alt studiu farmacocinetic, cu doze unice sau multiple, a sugerat că acumularea bupropionei și a metaboliților săi poate fi mai mare la pacienții în vârstă. Experiența clinică nu a identificat diferențe de tolerabilitate între pacienții în vârstă și cei tineri, dar nu poate fi ignorată o sensibilitate mai mare la pacienții în vârstă (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu există informații adecvate privind farmacocinetica bupropionei la pacienții cu afecțiuni renale. Eliminarea bupropionei și a principalilor săi metaboliți activi poate fi redusă la pacienții cu insuficiență renală. Date limitate obținute de la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal sau cu insuficiență renală moderată și severă indică faptul că expunerea la bupropionă și/sau metaboliții săi a fost crescută (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu s-au observat diferențe semnificative statistice ale parametrilor farmacocinetici, atunci când bupropionă a fost administrată la pacienții cu ciroză hepatică ușoară-moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși, deși s-a observat o variabilitate interindividuală mai mare (vezi pct. 4.4). La pacienții cu ciroză hepatică severă, C_{max} și ASC ale bupropionei au crescut semnificativ (diferența a fost în medie de aproximativ 70%, și respectiv de 3 ori mai mare) și au prezentat variații mai mari comparativ cu voluntarii sănătoși; timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost, de asemenea, mai lung (cu aproximativ 40%). Pentru hidroxibupropionă, C_{max} medie a fost mai mică (cu aproximativ 70%), ASC medie a fost mai mare (cu aproximativ 30%), timpul mediu de atingere a C_{max} (T_{max}) a fost mai mare (cu aproximativ 20 ore) și timpii medii de înjumătățire plasmatică au fost mai lungi (de aproximativ 4 ori) decât la voluntarii sănătoși. Pentru treohidrobupropionă și eritrohidrobupropionă, C_{max} medie a prezentat tendința de a fi mai mică (cu aproximativ 30%), ASC medie a prezentat tendința de a fi mai mare (cu aproximativ 50%), timpul mediu de atingere a C_{max} (T_{max}) a fost mai mare (cu aproximativ 20 de ore), iar timpul mediu de înjumătățire a fost mai lung (de aproximativ 2 ori) decât la voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.3).

Studii clinice

În studii clinice controlate, tratamentul cu bupropionă a redus simptomele renunțării la fumat comparativ cu placebo și s-a demonstrat reducerea dorinței necesității urgente de a fuma comparativ cu placebo.

Trei studii (studiile 403, 405 și ZYB40017) au demonstrat eficacitatea într-o populație de fumători motivată să renunțe la fumat. Studiul 403 a fost un studiu pe un domeniu de doze care a indicat faptul că bupropiona SR a fost eficace și că doza de 300 mg a fost cea mai eficace. Studiul 405 a demonstrat că bupropiona SR a fost mai eficientă decât un plasture transdermic cu nicotină (PTN) și că o asociere de bupropionă SR și PTN a dus la o eficacitate mai mare în ceea ce privește numărul celor care au renunțat la fumat, decât oricare dintre tratamente în parte. Studiul ZYB40017 a confirmat eficacitatea bupropionei SR într-o populație mai mare de fumători. Principalul parametru de eficacitate în fiecare dintre aceste studii a fost abținerea continuă de la fumat pe o perioadă de patru săptămâni (începând cu săptămâna 4 până la sfârșitul săptămânii 7 a fazei de tratament). Acest parametru de eficacitate este criteriul internațional de înregistrare general acceptat pentru aprobarea unui mijloc de ajutor pentru renunțarea la fumat. Tratamentul pe termen lung cu bupropionă SR a dovedit că previne reluarea fumatului. Studiul 406 a demonstrat că pacienții randomizați la ZYBAN pentru o perioadă de până la 52 de săptămâni au un timp mediu mai lung de recădere comparativ cu pacienții cu placebo.

Studiile AK1A4013 și ZYB40014 au demonstrat beneficiul bupropionei SR ca un ajutor pentru renunțarea la fumat la populațiile de fumători cu BPOC și boli cardiovasculare ischemice. În studiul ZYB40014 subiecții au avut cel puțin una dintre afecțiunile următoare, cu sau fără hipertensiune arterială controlată: istoric de infarct miocardic, istoric de procedură de intervenție cardiacă, angină stabilă, boală vasculară periferică sau insuficiență cardiacă congestivă clasa I sau II. NYHA. Cu toate că acești pacienți au fost vârstnici, mai puțin sănătoși și au fumat mai multe țigări o perioadă îndelungată, eficacitatea bupropionei SR la acești pacienți medical compromiși a fost mult comparabilă cu cea observată în studiile anterioare cu bupropionă SR în populația generală de fumători. Semnificativ mai mulți pacienți cu boli cardiovasculare tratați cu bupropionă SR au rămas abștinenți continuu în săptămânile 4-7 de tratament și pînă la 12 luni, în timp ce aproape de două ori mai mulți cu BPOC cărora li s-a administrat bupropionă SR au realizat abștinența continuă în săptămânile 4-7 de tratament pe parcursul celor 6 luni de urmărire comparativ cu placebo.

Într-un studiu placebo controlat, randomizat, dublu-orb, cu bupropionă SR la fumători adulți spitalizați cu boli cardiovasculare în fază acută, bupropiona SR a îmbunătățit rata renunțării la fumat pe termen scurt, dar nu și pe termen lung, mai mult decât durată obținută numai prin programul de consiliere. Bupropiona SR a părut a fi bine tolerată în timpul administrării la fumătorii spitalizați cu boli acute cardiovasculare.

Bupropiona SR este la fel de eficace la utilizatorii anteriori de PTN față de cei care nu au folosit PTN, iar eficacitatea a fost demonstrată la fumătorii care au utilizat bupropionă SR pentru o tentativă anterioară de renunțare. O analiză retrospectivă a studiului controlat cu placebo, sugerează că bupropiona prezintă rate de eficacitate care sunt echivalente la fumătorii care au folosit anterior PTN și cei care nu au folosit. Două studii (ZYB40003 și ZYB40001) au demonstrat eficacitatea pe termen lung a bupropionei la fumătorii care au folosit anterior bupropionă într-o tentativă de a renunța la fumat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani la expuneri similare cu cele obținute la doza maximă recomandată la om (pe baza datelor sistemice privind expunerea) nu au relevat efecte adverse asupra fertilității, sarcinii și dezvoltării fetale. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la iepuri tratați cu doze de până la 7 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, pe o bază mg/m^2 (nu sunt disponibile date privind expunerile sistemice) au arătat doar o ușoară creștere a malformațiilor scheletice (incidență crescută a modificărilor anatomice comune cu coaste supranumerare la nivelul toracelui și întârzierea osificării falangelor). În plus, la doze toxice materne, a fost raportată o scădere a greutății fetale la iepuri.

În experimentele pe animale, doze de bupropionă de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice la om au provocat, printre altele, următoarele simptome legate de doză: ataxie și convulsii la șobolani, slăbiciune generală, tremor și vărsături la câini și creșterea letalității la ambele specii. Din cauza inducției enzimactice observate la animale, nu însă și la om, expunerile sistemice la animale au fost similare cu expunerile sistemice întâlnite la om, la doza maximă recomandată.

În studiile pe animale au fost observate modificări hepatice, dar acestea reflectă acțiunea inductoare enzimatică. La dozele recomandate la om, bupropiona nu își induce propria metabolizare. Acest lucru sugerează faptul că rezultatele hepatice de la animalele de laborator au doar importanță limitată în evaluarea riscului bupropionei.

Datele referitoare la genotoxicitate indică faptul că bupropiona este un mutagen bacterian slab, dar nu și un mutagen la mamifere și de aceea, nu constituie un agent genotoxic uman. Studiile pe șoareci și șobolani confirmă absența carcinogenității la aceste specii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină,
Hipromeloză 2910,
Clorhidrat de cisteină monohidrat,
Stearat de magneziu.

Film:

Opadry YS-1-18202 A White sau Opadry OY-7300 White,
Ceară carnauba,
Cerneală neagră de inscripționare Opacode WB NS-78-17821.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din hârtie-Al/PA-Al-PVC a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 6 blistere din hârtie-Al/PA-Al-PVC a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GLAXOSMITHKLINE (IRELAND) LIMITED
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12478/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.